

Naam geneesmiddel	Vargatef®
Naam actieve substantie	Nintedanib
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	Vargatef® (nintedanib) is geïndiceerd in combinatie met docetaxel voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd, gemetastaseerd of lokaal gerecidiveerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met adenocarcinoomhistologie na eerstelijns-chemotherapie.
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p><u>Nummer van het Medisch Noodprogramma:</u> 1199.226</p> <p><u>Doel van het Medisch Noodprogramma</u> Het hoofddoel van het Medisch Noodprogramma is het ter beschikking stellen van het geneesmiddel Vargatef® (nintedanib) voor de periode tussen de vergunning van verkoop en de terugbetaling in België, aan patiënten met lokaal gevorderd, gemetastaseerd of lokaal gerecidiveerd niet-kleincellig longcarcinoom met adenocarcinoomhistologie, die volgens de mening en klinisch oordeel van de arts baat hebben bij een behandeling met Vargatef® (nintedanib)</p> <p><u>Toelatingsvoorwaarden en exclusiecriteria</u> Een patiënt kan ingesloten worden in het Medisch Noodprogramma als hij/zij aan de volgende <u>toelatingsvoorwaarden</u> voldoet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Man of vrouw ≥ 18 jaar • Lokaal gevorderd, gemetastaseerd of lokaal gerecidiveerd niet-kleincellig longcarcinoom met adenocarcinoomhistologie • Niet-geselecteerde patiëntenpopulatie (patiënten waarbij een biomarker zoals een EGFR mutatie of ALK omlegging niet was of niet kon worden geïdentificeerd). • Patiënten bij wie enkel één behandelingslijn met chemotherapie op basis van platinum gefaald heeft. (in geval van recurrenente ziekte is er één extra regime toegestaan voor adjuvante, neoadjuvante of neoadjuvante plus adjuvante therapie). • Patiënten die niet in aanmerking komen voor een behandeling met pemetrexed of erlotinib volgens de mening van de behandelende arts (bijv. als gevolg van dominante squamous celhistologie voor pemetrexed, contra-indicaties of intolerantie) en die eerder een betere voordeel/risico verhouding hebben van de combinatietherapie docetaxel + nintedanib dan van een pemetrexed of erlotinib behandeling. • Patiënten die geschikt zijn voor een 2de lijnsbehandeling met docetaxel, volgens de bijsluiter. • Getekend 'Toestemmingsformulier' door de patiënt of de voogd voor het includeren van de patiënt in het Medisch Noodprogramma. <p><u>Exclusiecriteria</u> (zie ook sectie 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik') Vargatef mag niet gebruikt worden bij patiënten met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • matig (Child-Pugh B) en ernstige (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor deze patiënten. • ernstige nierinsufficiëntie (< 30 ml/min creatinineklaring). De veiligheid,

werkzaamheid en farmacokinetiek van nintedanib zijn niet onderzocht bij deze patiënten.

- recente pulmonale bloeding (> 2,5 ml rood bloed) evenals patiënten met centraal gelegen tumoren met radiologisch bewijs van de lokale invasie van grote bloedvaten of radiologisch bewijs van holtevormende of necrotische tumoren. Deze patiënten zijn uitgesloten van de klinische studies.
- actieve hersenmetastase

Patiënten die in aanmerking komen voor klinische studies in de indicatie worden ook uitgesloten.

Hoe een patiënt opnemen in het Medisch Noodprogramma?

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:

- 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)
- 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.
- Een kopie van het 'toestemmingsformulier van de patiënt'.

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.

Verloop van het Programma

Inlooperperiode

Het Programma start nadat de patiënt beslist heeft om deel te nemen en het toestemmingsformulier ondertekend heeft.

Behandeling

Tijdens deze periode zal de patiënt om de drie weken een infusie van docetaxel toegediend krijgen en zal hij/zij Vargatef[®] (nintedanib) dagelijks innemen behalve op de dag van infusie. De arts kan beslissen of de patiënt verder gaat met de combinatie of met Vargatef[®] (nintedanib) alleen, en dit zolang de patiënt baat heeft bij de behandeling of tot onaandvaarbare toxiciteit optreedt.

De medische opvolging door de arts zal plaatsvinden zoals in de gewone medische praktijk.

Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Vargatef[®] (nintedanib) moet worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring in het gebruik van antikankertherapieën.

Dosering

De aanbevolen dosering Vargatef[®] (nintedanib) is 200 mg tweemaal daags met een tussenpoos van ongeveer 12 uur toegediend op dag 2 tot 21 van een standaard 21-daagse docetaxel behandelingscyclus.

Vargatef[®] (nintedanib) mag niet op dezelfde dag ingenomen worden als die van de toediening van docetaxel (= dag 1).

Als een dosis Vargatef[®] (nintedanib) wordt gemist, moet toediening hervat worden op de volgende geplande tijd in de aanbevolen dosis. De individuele dagelijkse doses van Vargatef[®] (nintedanib) mogen niet verder dan de aanbevolen dosis worden verhoogd om gemiste doses goed te maken. De aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 400 mg mag niet worden overschreden.

Patiënten kunnen de therapie met Vargatef[®] (nintedanib) voortzetten na stopzetting van docetaxel zolang klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Wijze van toediening

Vargatef[®] (nintedanib)-capsules moeten oraal worden ingenomen, bij voorkeur met voedsel, in hun geheel met water doorgeslikt, en mogen niet worden gekauwd of geplet.

Zie voor dosering, wijze van toediening en dosisaanpassingen van docetaxel de desbetreffende productinformatie voor docetaxel.

Dosisaanpassingen

Als eerste maatregel voor de beheersing van bijwerkingen (zie tabellen 1 en 2) moet behandeling met Vargatef[®] (nintedanib) tijdelijk worden onderbroken tot de specifieke ongewenste reactie is afgenomen tot een niveau dat voortzetting van de therapie mogelijk maakt (tot graad 1 of baseline).

Vargatef[®] (nintedanib)-behandeling kan worden hervat met een lagere dosis. Dosisaanpassingen in stappen van 100 mg per dag (d.w.z. een vermindering van 50 mg per toediening) op basis van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid worden aanbevolen zoals beschreven in Tabel 1 en Tabel 2. In geval van verder aanhouden van de bijwerking(en), d.w.z. als een patiënt 100 mg tweemaal per dag niet verdraagt, moet de behandeling met Vargatef[®] (nintedanib) definitief worden gestaakt. In geval van specifieke verhogingen van aspartaataminotransferase (AST)- / alanineaminotransferase (ALT)-waarden tot > 3 x bovengrens van normaal (ULN) in combinatie met een toename van totaal bilirubine tot ≥ 2 x ULN en alkalisch fosfatase (AF) < 2 x ULN; (zie tabel 2) moet behandeling met Vargatef[®] (nintedanib) worden onderbroken. Tenzij er een alternatieve oorzaak is vastgesteld, moet behandeling met Vargatef[®] (nintedanib) definitief worden gestaakt (zie ook rubriek *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*).

Tabel 1: Aanbevolen dosisaanpassingen voor Vargatef[®] (nintedanib) in geval van diarree, braken en andere niet-hematologische of hematologische bijwerkingen

CTCAE* Bijwerking	Dosisaanpassing
Diarree ≥ graad 2 voor meer dan 7 opeenvolgende dagen ondanks antidiarreebehandeling OF Diarree ≥ graad 3 ondanks antidiarreebehandeling	Na onderbreking van de behandeling en herstel tot graad 1 of baseline, dosisverlaging van 200 mg tweemaal daags naar 150 mg tweemaal daags en – als een 2e dosisverlaging noodzakelijk wordt geacht – van 150 mg tweemaal daags naar 100 mg tweemaal daags.
Braken ≥ graad 2 EN/OF Misselijkheid ≥ graad 3 ondanks behandeling met anti-emeticum	
Andere niet-hematologische of hematologische bijwerking van ≥ graad 3	

* CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen voor Vargatef[®] (nintedanib) in geval van ASAT- en/of ALAT- en bilirubineverhogingen

ASAT/ALAT- bilirubineverhogingen	Dosisaanpassing
Verhoging van ASAT- en/of ALAT-waarden tot > 2,5 x ULN in combinatie met verhoging van totaal bilirubine tot ≥ 1,5 x ULN OF Verhoging van ASAT- en/of ALAT-waarden tot > 5 x ULN	Na onderbreking van de behandeling en herstel van transaminasewaarden naar ≤ 2,5 x ULN in combinatie met bilirubine naar normaal, dosisverlaging van 200 mg tweemaal daags naar 150 mg tweemaal daags en – indien een 2e dosisverlaging noodzakelijk wordt geacht – van 150 mg tweemaal daags naar 100 mg tweemaal daags.

Verhoging van ASAT- en/of ALAT-waarden tot > 3 x ULN in combinatie met een toename van totaal bilirubine tot ≥ 2 x ULN en AF < 2 x ULN

Tenzij er een alternatieve oorzaak is vastgesteld, moet behandeling met Vargatef[®] definitief worden gestaakt.

ASAT: aspartaataminotransferase ALAT: alanineaminotransferase
AF: alkalische fosfatase ULN: upper limit of normal

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Vargatef[®] (nintedanib) bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Bij oudere patiënten zijn geen algemene verschillen in veiligheid en werkzaamheid waargenomen.

Er is geen aanpassing van de initiële dosering vereist op basis van leeftijd van een patiënt.

Etniciteit en lichaamsgewicht

Op basis van populatiefarmacokinetische (PK) analyses zijn er geen *a priori* dosisaanpassingen van Vargatef[®] (nintedanib) nodig. Veiligheidsgegevens voor negroïde en Afro-Amerikaanse patiënten zijn beperkt.

Nierinsufficiëntie

Minder dan 1% van een enkelvoudige dosis Vargatef[®] (nintedanib) wordt uitgescheiden via de nieren. Aanpassing van de aanvangsdosis bij patiënten met lichte tot matig ernstige nierinsufficiëntie is niet nodig. De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van Vargatef[®] (nintedanib) zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (< 30 ml/min creatinineklaring).

Leverinsufficiëntie

Nintedanib wordt hoofdzakelijk geëlimineerd via biliaire/fecale excretie. Op basis van klinische gegevens is geen aanpassing van de aanvangsdosis noodzakelijk bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh A; zie rubriek *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*). De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van Vargatef[®] (nintedanib) zijn niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie geclassificeerd als Child-Pugh B en C. Daarom wordt behandeling met Vargatef[®] (nintedanib) van patiënten met matig ernstige (Child-Pugh B) en ernstige (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie niet aanbevolen.

Contra-indicaties

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

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gastro-intestinale aandoeningen

Diarree was de frequentst gemelde gastro-intestinale bijwerking en viel in de tijd nauw samen met de toediening van docetaxel (zie rubriek *Bijwerkingen*). In

de klinische studie LUME-Lung 1 had de meerderheid van de patiënten lichte tot matig ernstige diarree. Diarree dient bij de eerste verschijnselen te worden behandeld met voldoende hydratatie en antidiarrhoica, bijvoorbeeld loperamide, en kan onderbreking, dosisverlaging of staken van de behandeling met Vargatef[®] (nintedanib) vereisen (zie rubriek *Dosering en wijze van toediening*).

Misselijkheid en braken, meestal licht tot matig van ernst, zijn frequent gemelde gastro-intestinale bijwerkingen (zie rubriek *Bijwerkingen*). Onderbreking, dosisverlaging of staken van de behandeling met Vargatef[®] (zie rubriek *Dosering en wijze van toediening*) kan ondanks een gepaste ondersteunende zorg nodig zijn. Ondersteunende zorg bij misselijkheid en braken kan bestaan uit geneesmiddelen met anti-emetische eigenschappen, bijv. glucocorticoïden, antihistaminica of 5-HT3-receptorantagonisten en voldoende hydratatie.

In het geval van dehydratie is toediening van elektrolyten en vloeistoffen vereist. De plasmaspiegels van elektrolyten moeten worden gecontroleerd indien relevante gastro-intestinale bijwerkingen optreden.

Neutropenie en sepsis

Een hogere frequentie van neutropenie van CTCAE graad ≥ 3 werd waargenomen bij patiënten behandeld met Vargatef[®] (nintedanib) in combinatie met docetaxel in vergelijking met behandeling met alleen docetaxel.

Latere complicaties zoals sepsis of febriele neutropenie zijn waargenomen.

Tijdens de behandeling dient het bloedbeeld te worden gecontroleerd, in het bijzonder tijdens de gecombineerde behandeling met docetaxel. Frequente controle van het volledige bloedbeeld dient te worden uitgevoerd bij het begin van elke behandelingscyclus en rond de laagst gemeten waarde voor patiënten behandeld met Vargatef[®] (nintedanib) in combinatie met docetaxel, en zoals klinisch geïndiceerd na de toediening van de laatste combinatiecyclus.

Leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van Vargatef[®] (nintedanib) is niet onderzocht bij patiënten met matig ernstige (Child Pugh B) of ernstige (Child Pugh C) leverinsufficiëntie. Daarom wordt behandeling met Vargatef[®] (nintedanib) niet aanbevolen bij zulke patiënten.

De toediening van Vargatef[®] (nintedanib) ging gepaard met een verhoging van leverenzymen (ALAT, ASAT, AF) of bilirubine, met een potentieel hoger risico voor vrouwelijke patiënten. Deze verhogingen waren in de meerderheid van de gevallen omkeerbaar.

Transaminase-, AF- en bilirubinespiegels moeten worden onderzocht vóór de aanvang van de combinatiebehandeling met Vargatef[®] (nintedanib) plus docetaxel. De waarden moeten worden gecontroleerd zoals klinisch geïndiceerd of periodiek tijdens de behandeling, d.w.z. in de combinatiefase met docetaxel bij het begin van elke behandelingscyclus en maandelijks in geval Vargatef[®] (nintedanib) wordt voortgezet als monotherapie na stopzetting van docetaxel.

Als relevante verhogingen van leverenzymen worden gemeten, kan onderbreking, dosisverlaging of staken van de behandeling met Vargatef[®]

(nintedanib) noodzakelijk zijn (zie rubriek *Dosering en wijze van toediening*). Andere oorzaken van de verhoogde leverenzymen moeten worden onderzocht en respectieve maatregelen moeten worden genomen als dat nodig is. In geval van specifieke veranderingen in leverwaarden (ASAT/ALAT > 3 x ULN; totaal bilirubine \geq 2 x ULN en AF < 2 x ULN) moet behandeling met Vargatef[®] (nintedanib) worden onderbroken. Tenzij er een andere oorzaak is vastgesteld, moet behandeling met Vargatef[®] (nintedanib) definitief worden gestaakt (zie rubriek *Dosering en wijze van toediening*).

Bloeding

VEGFR-remming kan een verhoogd risico op bloeden met zich meebrengen. In de klinische studie (LUME Lung 1) met Vargatef[®] (nintedanib) was de bloedingsfrequentie bij beide behandelingsarmen vergelijkbaar (zie rubriek *Bijwerkingen*).

Lichte tot matig ernstige epistaxis vertegenwoordigde het meest voorkomende bloedingsincident. De meerderheid van de fatale bloedingsincidenten was tumorgerelateerd. Er waren geen onevenwichtigheden wat betreft respiratoire of fatale bloedingen en er is geen intracerebrale bloeding gemeld.

Patiënten met recente pulmonale bloeding (> 2,5 ml rood bloed) evenals patiënten met centraal gelegen tumoren met radiologisch bewijs van de lokale invasie van grote bloedvaten of radiologisch bewijs van holtevormende of necrotische tumoren waren uitgesloten van klinische studies. Daarom wordt het niet aanbevolen om deze patiënten te behandelen met Vargatef[®] (nintedanib).

Antistollingstherapie

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een erfelijke aanleg voor bloedingen of voor patiënten die een volledige dosis antistollingsbehandeling krijgen voor aanvang van de behandeling met Vargatef[®] (nintedanib). Bij patiënten op chronische, laaggedoseerde laagmoleculaire heparines of acetylsalicylzuur werd geen verhoogde frequentie van bloedingen waargenomen. Patiënten die trombo-embolische voorvallen ontwikkelden tijdens de behandeling en die antistollingsbehandeling nodig hadden, mochten Vargatef[®] (nintedanib) blijven gebruiken en vertoonden geen verhoogde frequentie van bloedingsincidenten. Patiënten die gelijktijdig antistollingsmiddelen innemen, zoals warfarine of fenprocoumon, dienen regelmatig te worden gecontroleerd op veranderingen in protrombinetijd, internationale genormaliseerde ratio (INR) en klinische bloedingsvoorvallen.

Hersenmetastase

Stabiele hersenmetastase

Geen verhoogde frequentie van cerebrale bloeding werd waargenomen bij patiënten met adequaat voorbehandelde hersenmetastasen die gedurende \geq 4 weken voor aanvang van de behandeling met Vargatef[®] (nintedanib) stabiel waren. Dergelijke patiënten moeten echter nauwgezet worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van cerebrale bloedingen.

Actieve hersenmetastase

Patiënten met actieve hersenmetastase werden uitgesloten van klinische studies en worden niet aanbevolen voor behandeling met Vargatef[®] (nintedanib).

Veneuze trombo-embolie

Patiënten die behandeld worden met Vargatef[®] (nintedanib), hebben een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie, waaronder diepe veneuze trombose. Patiënten dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op trombo-embolische voorvallen. Vargatef[®] (nintedanib) moet worden gestaakt bij patiënten met levensbedreigende veneuze trombo-embolische reacties.

Arteriële trombo-embolische voorvallen

De frequentie van arteriële trombo-embolische voorvallen was vergelijkbaar tussen de twee behandelingsarmen in de fase 3-studie 1199.13 (LUME-Lung 1). Patiënten met een recente voorgeschiedenis van myocardinfarct of beroerte werden uitgesloten van dit onderzoek. Een verhoogde frequentie van arteriële trombo-embolische voorvallen werd echter waargenomen bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF) behandeld met Vargatef[®] (nintedanib)-monotherapie. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het behandelen van patiënten met een hoger cardiovasculair risico, waaronder bekende coronaire hartziekten. Onderbreking van de behandeling dient overwogen te worden bij patiënten die klachten of symptomen van acute myocardischemie ontwikkelen.

Gastro-intestinale perforaties

De frequentie van een gastro-intestinale perforatie was vergelijkbaar tussen de behandelingsarmen in de klinische studie. Op basis van het werkingsmechanisme kunnen patiënten behandeld met Vargatef[®] (nintedanib) echter een verhoogd risico op gastro-intestinale perforaties hebben. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een eerdere buikoperatie of een recente geschiedenis van een perforatie van een hol orgaan. Vargatef[®] (nintedanib) mag daarom pas ten minste 4 weken na een zware operatie worden gestart. Therapie met Vargatef[®] (nintedanib) moet definitief worden gestaakt bij patiënten die een gastro-intestinale perforatie ontwikkelen.

Complicaties met wondgenezing

Op basis van het werkingsmechanisme kan Vargatef[®] (nintedanib) wondgenezing beïnvloeden. In de LUME-Lung 1-studie werd geen verhoogde frequentie van verminderde wondgenezing waargenomen. Er zijn geen speciale studies uitgevoerd die het effect van Vargatef[®] (nintedanib) op wondgenezing onderzochten. Behandeling met Vargatef[®] (nintedanib) mag daarom alleen worden gestart of – in geval van perioperatieve onderbreking – worden hervat als klinisch is geoordeeld dat adequate wondheling plaatsvindt.

Effect op QT-interval

Er werd voor Vargatef[®] (nintedanib) geen QT-prolongatie waargenomen in het klinisch onderzoeksprogramma.

Omdat van verschillende andere tyrosinekinaseremmers bekend is dat ze een effect hebben op QT, moet zorgvuldigheid worden betracht bij de toediening van Vargatef[®] (nintedanib) bij patiënten die QTc-prolongatie kunnen ontwikkelen.

Allergische reactie

Voedingsproducten op basis van soja staan bekend om het veroorzaken van allergische reacties, waaronder ernstige anafylaxie bij personen met soja-

allergie. Patiënten met een bekende allergie voor pinda-eiwit hebben een verhoogd risico op ernstige reacties op sojapreparaten.

Speciale patiëntengroepen

Nintedanib-blootstelling nam lineair toe met de leeftijd van de patiënt, was omgekeerd gecorreleerd aan gewicht en was over het algemeen hoger bij patiënten van Aziatische afkomst. Dit kan resulteren in een verhoogde kans op het ontwikkelen van leverenzymverhogingen. Nauwgezette controle wordt aanbevolen bij patiënten met een aantal van deze risicofactoren.

In studie 1199.13 (LUME-Lung 1) was er een hogere frequentie van SAE's (ernstige ongewenste voorvallen) bij patiënten die waren behandeld met Vargatef[®] (nintedanib) plus docetaxel met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg vergeleken met patiënten met een gewicht \geq 50 kg; het aantal patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg was echter klein. Nauwgezette controle wordt daarom aanbevolen bij patiënten die $<$ 50 kg wegen.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

P-glycoproteïne (P-gp)

Nintedanib is een substraat van P-gp. Gelijktijdige toediening met de krachtige P-gp-remmer ketoconazol verhoogde de blootstelling aan nintedanib 1,61-voudig op basis van de AUC en 1,83-voudig op basis van de C_{max} bij een specifieke geneesmiddel-geneesmiddelinteractiestudie. In een geneesmiddel-geneesmiddelinteractiestudie met de krachtige P-gp-inductor rifampicine daalde de blootstelling aan nintedanib tot 50,3% op basis van de AUC en tot 60,3% op basis van de C_{max} na gelijktijdige toediening met rifampicine in vergelijking met toediening nintedanib alleen. Indien gelijktijdig toegediend met nintedanib, kunnen krachtige P-gp-remmers (bijv. ketoconazol of erytromycine) de blootstelling aan nintedanib verhogen. In dergelijke gevallen dienen de patiënten nauwgezet gecontroleerd te worden op verdraagbaarheid van Vargatef[®] (nintedanib). Beheersing van bijwerkingen kan onderbreking, dosisverlaging of staken van de behandeling met Vargatef[®] (nintedanib) vereisen (zie rubriek *Dosering en wijze van toediening*).

Krachtige P-gp-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid) kunnen de blootstelling aan nintedanib verlagen. Gelijktijdige toediening met Vargatef[®] (nintedanib) moet zorgvuldig worden overwogen.

Cytochroom (CYP)-enzymen

Slechts een klein deel van de biotransformatie van nintedanib bestaat uit CYP-routes. Nintedanib en zijn metabolieten, de vrije zuurgroep BIBF 1202 en zijn BIBF 1202-glucuronide, remden of induceerden geen CYP-enzymen in preklinische studies. De waarschijnlijkheid van geneesmiddelinteracties met Vargatef[®] (nintedanib) gebaseerd op CYP-metabolisme wordt daarom als gering beschouwd.

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van Vargatef[®] (nintedanib) met docetaxel (75 mg/m²) veranderde de farmacokinetiek van beide geneesmiddelen niet in een relevante mate.

De kans op interacties van Vargatef[®] (nintedanib) met hormonale anticonceptiva werd niet onderzocht.

Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie

Vargatef[®] (nintedanib) kan foetale schade veroorzaken bij de mens. Vrouwen die zwanger kunnen worden en behandeld worden met Vargatef[®] (nintedanib), moet worden geadviseerd niet zwanger te worden tijdens deze behandeling en effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en tot ten minste 3 maanden na de laatste dosis Vargatef[®] (nintedanib). Aangezien het effect van Vargatef[®] (nintedanib) op het metabolisme en op de werkzaamheid van anticonceptiva niet is onderzocht, moeten barrièremethoden als een tweede vorm van anticonceptie worden toegepast om zwangerschap te voorkomen.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Vargatef[®] (nintedanib) bij zwangere vrouwen, maar uit preklinisch dieronderzoek is reproductietoxiciteit van deze werkzame stof gebleken. Omdat Vargatef[®] (nintedanib) ook bij de mens 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 Vargatef[®] (nintedanib) worden uitgevoerd.

Vrouwelijke patiënten dienen te worden geadviseerd hun arts of apotheker te informeren wanneer zij zwanger worden tijdens de behandeling met Vargatef[®] (nintedanib).

Als de patiënt zwanger wordt wanneer ze Vargatef[®] (nintedanib) gebruikt, moet ze op de hoogte worden gebracht van het mogelijke gevaar voor de foetus. Beëindiging van de behandeling met Vargatef[®] (nintedanib) moet dan worden overwogen.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de uitscheiding van Vargatef[®] (nintedanib)/metabolieten in de moedermelk.

Preklinische studies toonden aan dat kleine hoeveelheden Vargatef[®] (nintedanib)/metabolieten ($\leq 0,5\%$ van de toegediende dosis) werden uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Vargatef[®] (nintedanib).

Vruchtbaarheid

Op basis van preklinische onderzoeken is er geen bewijs voor aantasting van de mannelijke vruchtbaarheid. Er zijn geen gegevens bij mens of dier beschikbaar over mogelijke effecten van Vargatef[®] (nintedanib) op de vrouwelijke vruchtbaarheid.

Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vargatef[®] (nintedanib) heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden geadviseerd voorzichtig te zijn tijdens het rijden of bij het bedienen van machines gedurende de behandeling met Vargatef[®] (nintedanib).

	<p><u>Overdosering</u></p> <p>Er is geen specifiek antidotum of specifieke behandeling voor een overdosering van Vargatef[®] (nintedanib). De hoogste enkelvoudige dosis van Vargatef (nintedanib) toegediend in fase I-studies was 450 mg eenmaal daags. Daarnaast hadden 2 patiënten een overdosering van maximaal 600 mg tweemaal daags tot maximaal acht dagen. Waargenomen bijwerkingen kwamen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van Vargatef[®] (nintedanib), d.w.z. verhoogde leverenzymen en gastro-intestinale symptomen. Beide patiënten herstelden van deze bijwerkingen. In geval van overdosering moet de behandeling worden onderbroken en naar behoren algemene ondersteunende maatregelen worden begonnen.</p>
Looptijd	<p>De patiënten kunnen deelnemen aan het Medisch Noodprogramma van zodra het goedgekeurd is.</p> <p>Het Medisch Noodprogramma zal eindigen van zodra Vargatef[®] (nintedanib) terugbetaald is in België.</p>
Distributievoorwaarden	<p><u>Welke medicatie wordt er geleverd door de sponsor?</u></p> <p>Vargatef[®] (nintedanib), de medicatie toegediend in het kader van dit Medisch Noodprogramma, wordt geleverd door SCS Boehringer-Ingelheim Comm. V. Op de verpakking zal een sticker met 'Medisch Noodprogramma' gekleefd worden.</p> <p>Docetaxel, dat al goedgekeurd en terugbetaald is voor deze indicatie, zal worden geleverd via het normale zorg traject.</p> <p><u>Hoe wordt de Vargatef[®] (nintedanib) besteld en geleverd?</u></p> <p>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. Het document bevat ook de aanvraag voor het opsturen van Vargatef[®] (nintedanib), alsook wanneer de arts de medicatie wenst te ontvangen en de contactgegevens van de ziekenhuisapotheek (naam, adres, emailadres, telefoon-en faxnummer). De arts zal eveneens moeten bevestigen zich bewust te zijn van zijn verantwoordelijkheden in de behandeling van zijn patiënt.</p> <p>Net zoals in het Compassionate Use Programma wordt er standaard een behandeling voorzien voor 3 cycli chemotherapie. Dit wil zeggen dat er initieel 4 dozen van 100 mg Vargatef[®] (nintedanib) en 1 doos van 150 mg Vargatef[®] (nintedanib) wordt geleverd bij de behandelende arts).</p> <p>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 het aanvraagformulier door de sponsor zit 2 tot 3 werkdagen.</p> <p>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 ziekenhuisapothek.</p> <p><u>Hoe wordt Vargatef® (nintedanib) bewaard?</u> Vargatef® (nintedanib) moet bewaard worden beneden 25°C en in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.</p>
	<p><u>Hoe wordt Vargatef® (nintedanib) aan de patiënt gegeven?</u> 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> <p><u>Wat gebeurt er met de niet-gebruikte / vervallen geneesmiddelen?</u> 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>
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>
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p><u>Bijwerkingen</u></p> <p><u>Samenvatting van het veiligheidsprofiel</u> De veiligheidsgegevens die in de rubrieken hierna worden gepresenteerd, zijn gebaseerd op de wereldwijde, dubbelblinde, gerandomiseerde fase 3-hoofdstudie 1199.13 (LUME-Lung 1) die de behandeling met Vargatef® (nintedanib) plus docetaxel tegen placebo plus docetaxel vergeleek bij patiënten met lokaal gevorderd, of gemetastaseerd, of terugkerend NSCLC na eerstelijns-chemotherapie. De frequentst gemelde bijwerkingen specifiek voor Vargatef® (nintedanib) waren diarree, verhoogde leverenzymwaarden (ALAT en ASAT) en braken. Tabel 3 geeft een samenvatting van de bijwerkingen per systeem/orgaanklasse (SOC). Voor de behandeling van geselecteerde bijwerkingen, zie rubriek <i>Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</i>. Informatie over geselecteerde bijwerkingen waargenomen in de LUME-Lung 1-studie worden hieronder beschreven.</p> <p><u>Lijst van bijwerkingen in tabelvorm</u> Tabel 3 vat de frequenties van bijwerkingen samen die werden gerapporteerd</p>

in het hoofdonderzoek LUME-Lung 1 voor patiënten met NSCLC met adenocarcinoomhistologie (n = 320). Frequenties worden gedefinieerd als: 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 ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van verminderde ernst.

Tabel 3: Samenvatting van bijwerkingen per frequentie categorie

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000, < 1/100$)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Febriele neutropenie, abscessen, sepsis	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie (waaronder febriele neutropenie)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust, verstoorde elektrolytenbalans	Dehydratie	
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere neuropathie		
Bloedvataandoeningen	Bloedingen ¹⁾	Veneuze tromboembolie, hypertensie	
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, braken, misselijkheid, abdominale pijn,		Perforatie ¹⁾

Lever- en galaandoeningen	Alanineamino-transferase verhoogd, aspartaatamin o- transferase verhoogd, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed	Hyperbilirubemie	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Mucositis (waaronder stomatitis), huiduitslag		

1) Frequentie was niet verhoogd bij patiënten behandeld met Vargatef® (nintedanib) plus docetaxel in vergelijking met placebo plus docetaxel.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Diarree

In de Vargatef® (nintedanib)-arm kwam diarree voor in 43,4% (≥ graad 3: 6,3%) van de patiënten met adenocarcinoom. De meerderheid van de bijwerkingen verscheen in nauwe temporele relatie met de toediening van docetaxel. De meeste patiënten herstelden van diarree na stopzetting van de behandeling, behandeling met antidiarroïca en verlaging van de Vargatef® (nintedanib)-dosering.

Voor aanbevolen maatregelen en aanpassingen van de dosis in geval van diarree, zie respectievelijk rubrieken *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik* en *Dosering en wijze van toediening*.

Leverenzymverhogingen en hyperbilirubinemie

Lever-gerelateerde bijwerkingen traden op bij 42,8% van de met Vargatef® (nintedanib) behandelde patiënten. Ongeveer een derde van deze patiënten had lever-gerelateerde bijwerkingen met een ernst ≥ graad 3. Bij patiënten met verhoogde leverparameters was het gebruik van het vastgestelde, stapsgewijze dosisverlagings-schema de passende maatregel en stopzetting van de behandeling was slechts nodig bij 2,2% van de patiënten. Bij de meerderheid van de patiënten waren verhogingen van leverparameters omkeerbaar.

Voor informatie over speciale populaties, aanbevolen maatregelen en aanpassingen van de dosis bij leverenzym- en bilirubineverhogingen, zie respectievelijk rubrieken *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik* en *Dosering en wijze van toediening*.

Neutropenie, febrile neutropenie en sepsis

Sepsis en febrile neutropenie zijn gemeld als complicaties volgend op neutropenie. De percentages van sepsis (1,3%) en febrile neutropenie (7,5%) waren verhoogd bij behandeling met Vargatef® (nintedanib) in vergelijking met de placebogroep. Het is belangrijk dat het bloedbeeld van de patiënt gecontroleerd wordt tijdens de behandeling, met name tijdens de combinatiebehandeling met docetaxel (zie rubriek *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*).

Bloedingen

Hoewel bloeding een verwachte bijwerking is van Vargatef[®] (nintedanib) vanwege zijn werkingsmechanisme, was de bloedingsincidentie vergelijkbaar tussen de 2 behandelingsgroepen (placebo: 11,1%, Vargatef[®] (nintedanib): 10,9%) bij patiënten met adenocarcinoom.

Perforatie

Zoals verwacht vanwege zijn werkingsmechanisme, kan perforatie optreden bij patiënten behandeld met Vargatef[®] (nintedanib). De frequentie van patiënten met gastro-intestinale perforatie was echter laag.

Perifere neuropathie

Perifere neuropathie is ook een bekend probleem bij de behandeling met docetaxel. Perifere neuropathie werd gemeld bij 16,5% van de patiënten in de placeboarm en bij 19,1% van de patiënten in de Vargatef[®] (nintedanib)-arm.

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

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Nom du médicament	Vargatef®
Nom de la substance active	Nintédanib
Indication et conditions d'utilisation	Vargatef® (nintédanib) en association au docétaxel est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, métastatique, ou en rechute locale, de type histologique adénocarcinome, après une première ligne de chimiothérapie.
Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme	<p><u>Numéro du Programme Médical d'Urgence</u> : 1199.226</p> <p><u>Objectif du Programme Médical d'Urgence</u> 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 Vargatef® (nintédanib) à un groupe de patients souffrant d'un adénocarcinome bronchique non à petites cellules avancé, métastatique, ou en rechute local, et qui, selon l'opinion et le jugement Clinique du médecin, pourraient tirer un bénéfice d'un traitement avec le Vargatef® (nintédanib).</p> <p><u>Les conditions d'admission et critères d'exclusion</u> Les conditions d'admission qui doivent être remplies pour inclure un patient dans le Programme Médical d' Urgence sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Homme ou femme, âge ≥ 18 ans • Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, métastatique, ou en rechute locale, de type histologique adénocarcinome • Population de patients non-sélectionnés (patients chez qui un biomarqueur tel que la mutation EGFR ou le réarrangement ALK n'a pas été ou n'a pas pu être identifié) • Patients qui ont échoué seulement une ligne de chimiothérapie cytotoxique à base de platine (dans le cas d'une maladie récurrente, un régime antérieur supplémentaire est autorisé en adjuvant, neoadjuvant ou en neoadjuvant plus adjuvant) • Patients chez qui un traitement par pemetrexed ou erlotinib n'est pas approprié selon l'opinion du médecin traitant (par exemple en raison de l'histologie principalement squameuse pour pemetrexed, contre-indications ou intolérance) et qui pourraient avoir un meilleur rapport bénéfice/risque de la combinaison docetaxel + nintedanib par rapport à pemetrexed ou erlotinib seul. • Patients qui sont éligibles pour une 2ème ligne de chimiothérapie avec le docetaxel, selon la notice • Consentement éclairé écrit signé par le patient ou par la personne qui le représente avant l'admission dans le Program Médical d'Urgence. <p>Critères d'exclusion (voir la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Le traitement par Vargatef® (nintédanib) n'est pas recommandé dans la population de patients atteints :</p>

- d'une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) ou sévère (Child Pugh C). Il n'y a pas de données disponibles chez ces patients.
- d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) . La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du nintédanib n'ont pas été étudiées chez ces patients.
- Les patients ayant présenté des saignements pulmonaires récents (> 2,5 ml de sang rouge) ainsi que les patients ayant des tumeurs de localisation centrale, avec à la radiographie des images d'invasion locale de vaisseaux sanguins majeurs ou de tumeurs cavitaires ou nécrotiques, ont été exclus des essais cliniques.
- Métastases cérébrales actives.

Les patients éligibles aux études cliniques dans cette indication sont également exclus.

Comment inclure un patient dans le Programme ?

Le patient est inclus sur demande écrite du médecin adressée au promoteur, SCS Boehringer-Ingelheim Comm.V .

Les données suivantes doivent être rassemblées et envoyées au médecin responsable du Programme :

- 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.)
- 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.
- Une copie du 'Formulaire de Consentement Eclairé du Patient'

Le patient peut être inclus dans le Programme, après l'avis positif du promoteur.

La demande et les annexes doivent être conservées au moins dix ans par le promoteur.

Si le patient arrête le Programme, le document 'End of Treatment' doit être complété et envoyé au promoteur.

Déroulement du Programme

Période de préparation

Le Programme débutera après l'accord du patient (formulaire de consentement signé).

Traitement

Durant cette période, le patient recevra toutes les 3 semaines une perfusion de docétaxel et il prendra journalièrement le Vargatef® (nintédanib) sauf les jours de perfusion. Le médecin peut décider que le patient continuera avec la combinaison ou avec le Vargatef® (nintédanib) seul et ce tant que le patient bénéficiera du traitement ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable

Le suivi médical se fera dans le cadre du suivi habituel de la maladie par le médecin.

Posologie et mode d'administration

Le traitement par Vargatef[®] (nintédanib) doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée de Vargatef[®] (nintédanib) est de 200 mg deux fois par jour, administrée à environ 12 heures d'intervalle, aux jours 2 à 21 d'un cycle de traitement standard de docétaxel de 21 jours.

Vargatef[®] (nintédanib) ne doit pas être pris le jour de l'administration de la chimiothérapie par le docétaxel (= jour 1).

Si une dose de Vargatef[®] (nintédanib) est oubliée, l'administration doit être reprise à l'heure prévue de la prise suivante, à la dose recommandée. Les doses journalières de Vargatef[®] (nintédanib) ne doivent pas être augmentées au-delà de la dose recommandée pour compenser les doses oubliées. La dose maximale journalière recommandée de 400 mg ne doit pas être dépassée.

Les patients peuvent continuer le traitement par le Vargatef[®] (nintédanib) après l'arrêt du docétaxel aussi longtemps qu'un bénéfice clinique sera observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Mode d'administration

Les capsules de Vargatef[®] (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.

Concernant la posologie, les modes d'administration et les modifications de dose du docétaxel, veuillez-vous reporter à la notice scientifique de ce produit.

Adaptation posologique

La prise en charge initiale des effets indésirables (voir tableau 1 et 2) consiste à interrompre temporairement le traitement par le Vargatef[®] (nintédanib) jusqu'à ce que l'effet indésirable soit revenu à un grade permettant de continuer le traitement (grade 1 ou valeur initiale).

Le traitement par le Vargatef[®] (nintédanib) peut être repris à une dose réduite. Il est recommandé de faire des ajustements de dose par paliers de 100 mg par jour (c'est-à-dire une réduction de 50 mg par dose administrée) comme indiqué dans le Tableau 1 et le Tableau 2 en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles.

En cas de persistance du ou des effet(s) indésirable(s), c'est-à-dire si le patient ne tolère pas la dose de 100 mg deux fois par jour, le traitement par Vargatef[®] (nintédanib) devra être arrêté définitivement. En cas d'augmentation spécifique des valeurs d' aspartate aminotransférase (ASAT) / alanine aminotransférase (ALAT) jusqu'à $> 3 \times$ la limite supérieure à la normale (LSN) associée à une augmentation du taux de bilirubine totale $\geq 2 \times$ LSN et du taux des phosphatases alcalines (PAL) $< 2 \times$ LSN

(voir tableau 2), le traitement par Vargatef® (nintédanib) devra être interrompu. A moins qu'une autre cause ne soit établie, Vargatef® (nintédanib) devra être définitivement arrêté (voir aussi la rubrique *Mise en garde spéciales et précautions d'emploi*).

Tableau 1 : Adaptations de la dose recommandée pour Vargatef® (nintédanib) en cas de diarrhées, de vomissements et d'autres effets indésirables non hématologiques ou hématologiques

Effet indésirable selon les critères CTCAE*	Adaptation de dose
Diarrhée de grade ≥ 2 pendant plus de 7 jours consécutifs malgré un traitement anti-diarrhéique OU Diarrhée de grade ≥ 3 malgré un traitement anti-diarrhéique	Après interruption du traitement et retour au grade 1 ou à la valeur initiale, réduction de la dose de 200 mg deux fois par jour à 150 mg deux fois par jour et si une 2 ^{ème} réduction de la dose est jugée nécessaire, de 150 mg deux fois par jour à 100 mg deux fois par jour.
Vomissements de grade ≥ 2 ET/OU Nausées de grade ≥ 3 malgré un traitement antiémétique	
Tout autre effet indésirable, hématologique ou non-hématologique, de grade ≥ 3	

* CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events (Critères communs de terminologie pour les événements indésirables)

Tableau 2 : Adaptations de la dose recommandée pour Vargatef® (nintédanib) en cas d'augmentation du taux d'ASAT et/ou d'ALAT et du taux de bilirubine

Augmentation du taux d'ASAT / ALAT et de bilirubine	Adaptation de dose
Augmentation du taux d'ASAT et/ou d'ALAT $> 2,5$ x LSN associée à une augmentation du taux de bilirubine totale $\geq 1,5$ x LSN OU Augmentation du taux d'ASAT et/ou d'ALAT > 5 x LSN	Après interruption du traitement et retour à des valeurs de transaminases $\leq 2,5$ x LSN associés au retour à la normale du taux de bilirubine réduction de la dose de 200 mg deux fois par jour à 150 mg deux fois par jour et si une 2 ^{ème} réduction de la dose est jugée nécessaire, de 150 mg deux fois par

	jour à 100 mg deux fois par jour.
Augmentation du taux d'ASAT et/ou d'ALAT > 3x LSN associée à une augmentation du taux de bilirubine totale $\geq 2 \times$ LSN et à un taux de PAL < 2 x LSN	A moins qu'une autre cause ne soit établie, Vargatef [®] devra être définitivement arrêté

ASAT: Aspartate aminotransférase; ALAT: Alanine aminotransférase
PAL: Phosphatase alcaline ; LSN: Limite supérieure à la normale

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Vargatef[®] (nintédanib) chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune différence notable de sécurité ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés.

Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire en fonction de l'âge du patient.

Ethnie et poids corporel

D'après les analyses pharmacocinétiques (PK) de population, aucune adaptation posologique n'est a priori nécessaire pour Vargatef[®] (nintédanib). Les données de sécurité pour les patients noirs et afro-américains sont limitées.

Insuffisance rénale

Moins d'1 % d'une prise unique de nintédanib est excrétée par les reins. L'ajustement de la dose initiale chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée n'est pas nécessaire. La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du Vargatef[®] (nintédanib) n'ont pas été étudiées chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Insuffisance hépatique

Le nintédanib est éliminé essentiellement par excrétion biliaire/fécale (> 90 %). D'après les données cliniques (Child Pugh A ; voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*), aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère. La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du Vargatef[®] (nintédanib) n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) ou sévère (Child Pugh C). Par conséquent, le traitement par Vargatef[®] (nintédanib) n'est pas recommandé dans cette population de patients.

Contre-indications

Hypersensibilité au Vargatef[®] (nintédanib), à l'arachide ou au soja, ou à l'un des excipients.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections gastro-intestinales

La diarrhée était l'effet indésirable digestif le plus fréquemment rapporté et survenait de manière étroitement liée dans le temps à l'administration du docétaxel (voir rubrique *Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves*). Dans l'essai clinique LUME-Lung 1, la majorité des patients ont présenté une diarrhée légère à modérée. La diarrhée doit être traitée dès les premiers signes par une hydratation adéquate et des anti-diarrhéiques tels que le lopéramide, et peut nécessiter l'interruption, une réduction de dose ou l'arrêt du traitement par Vargatef® (nintédanib) (voir rubrique *Posologie et mode d'administration*).

Les nausées et les vomissements, majoritairement d'intensité légère à modérée, sont des effets indésirables digestifs fréquemment rapportés (voir rubrique *Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves*). L'interruption, une réduction de dose ou l'arrêt du traitement par Vargatef® (voir rubrique *Posologie et mode d'administration*) peuvent être nécessaire malgré des soins de support appropriés. Les soins de support pour les nausées ou les vomissements peuvent inclure des médicaments antiémétiques tels que les glucocorticoïdes, les antihistaminiques ou les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ ainsi qu'une hydratation adéquate.

En cas de déshydratation, la réhydratation hydro-électrolytique est nécessaire. Les taux d'électrolytes plasmatiques doivent être surveillés dans le cas où des événements indésirables digestifs significatifs surviennent.

Neutropénie et septicémie

Une neutropénie de grade CTCAE ≥ 3 a été plus fréquemment observée chez les patients traités par Vargatef® (nintédanib) en association au docétaxel que chez les patients sous docétaxel seul.

Des complications ultérieures telles que septicémie ou neutropénie fébrile ont été observées.

La numération formule sanguine doit être surveillée pendant le traitement, particulièrement lors d'un traitement en association avec du docétaxel. La surveillance fréquente de la numération formule sanguine doit se faire au début de chaque cycle de traitement et autour de la période du nadir pour les patients recevant un traitement avec le Vargatef® (nintédanib) en association au docétaxel, et après l'administration du dernier cycle du traitement en association lorsque cela est cliniquement indiqué.

Fonction hépatique

La sécurité et l'efficacité du Vargatef® (nintédanib) n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) ou sévère (Child Pugh C). Par conséquent, le traitement par Vargatef® (nintédanib) n'est pas recommandé chez ces patients.

L'administration du Vargatef® (nintédanib) était associée à une augmentation du taux des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, PAL) ou de la bilirubine, avec un risque potentiellement plus élevé chez les femmes.

Ces augmentations étaient réversibles dans la majorité des cas.

Les taux de transaminases, de PAL et de bilirubine doivent être mesurés avant de débiter le traitement associant Vargatef[®] (nintédanib) et le docétaxel. Les valeurs doivent être surveillées en fonction de l'état clinique ou régulièrement au cours du traitement, c'est-à-dire au début de chaque cycle lors de l'association avec le docétaxel et chaque mois dans le cas où Vargatef[®] (nintédanib) serait poursuivi en monothérapie après l'arrêt du docétaxel.

Si l'on observe des augmentations significatives des taux d'enzymes hépatiques, l'interruption, la réduction de dose ou l'arrêt du traitement par Vargatef[®] (nintédanib) peuvent être nécessaires (voir rubrique *Posologie et mode d'administration*). Les autres causes de l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques doivent être explorées afin de prendre les mesures appropriées si nécessaire. En cas de modifications spécifiques des valeurs hépatiques (ASAT/ALAT > 3 x LSN; bilirubine totale \geq 2 x LSN et PAL < 2 x LSN), le traitement par Vargatef[®] (nintédanib) devra être interrompu. A moins qu'une autre cause ne soit établie, Vargatef[®] (nintédanib) devra être définitivement arrêté (voir rubrique *Posologie et mode d'administration*).

Hémorragie

Une inhibition du VEGFR pourrait être associée à un risque plus élevé de saignement. Dans l'essai clinique (LUME-Lung 1) avec Vargatef[®] (nintédanib), la fréquence des saignements était comparable entre les deux bras de traitement (voir rubrique *Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves*).

Le type de saignement le plus fréquemment rencontré était une épistaxis légère à modérée. La majorité des saignements d'évolution fatale était liée à la tumeur. Aucune différence n'a été observée pour les saignements respiratoires ou d'évolution fatale et aucun saignement intracérébral n'a été rapporté.

Les patients ayant présenté des saignements pulmonaires récents (> 2,5 ml de sang rouge) ainsi que les patients ayant des tumeurs de localisation centrale, avec à la radiographie des images d'invasion locale de vaisseaux sanguins majeurs ou de tumeurs cavitaires ou nécrotiques, ont été exclus des essais cliniques. Il n'est donc pas recommandé de traiter ces patients avec Vargatef[®] (nintédanib).

Anticoagulation thérapeutique

Il n'y a pas de données disponibles chez les patients ayant une prédisposition héréditaire aux saignements ou les patients recevant un traitement anticoagulant à dose thérapeutique avant le début du traitement par Vargatef[®] (nintédanib). Chez les patients recevant au long cours un traitement à faible dose d'héparine de bas poids moléculaire ou d'acide acétylsalicylique, aucune augmentation de la fréquence des saignements n'a été observée. Les patients qui ont développé des événements thromboemboliques sous traitement et qui ont nécessité un traitement anticoagulant ont pu poursuivre le traitement par Vargatef[®] (nintédanib) et n'ont pas montré d'augmentation de la fréquence des saignements. Les patients recevant un traitement anticoagulant concomitant tel que la

warfarine ou la phenprocoumone doivent être surveillés régulièrement afin de détecter les modifications du temps de prothrombine, de l'INR (International Normalized Ratio) et les épisodes cliniques de saignement.

Métastases cérébrales

Métastases cérébrales stables

Aucune augmentation de la fréquence de saignements cérébraux n'a été observée chez les patients avec des métastases cérébrales traitées préalablement de manière adéquate et qui étaient stables depuis ≥ 4 semaines avant le début du traitement par Vargatef[®] (nintédanib). Cependant, ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de saignement cérébral.

Métastases cérébrales actives

Les patients présentant des métastases cérébrales actives ont été exclus des essais cliniques et il n'est pas recommandé de les traiter par Vargatef[®] (nintédanib).

Événements thromboemboliques veineux

Les patients traités par Vargatef[®] (nintédanib) ont un risque accru de survenue d'événements thromboemboliques veineux incluant la thrombose veineuse profonde. Ils doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'événements thromboemboliques. Vargatef[®] (nintédanib) doit être arrêté chez les patients présentant des événements thromboemboliques veineux menaçant le pronostic vital.

Événements thromboemboliques artériels

La fréquence d'événements thromboemboliques artériels était comparable entre les deux bras de traitement de l'étude de phase 3, 1199.13 (LUME-Lung 1). Les patients avec des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral ont été exclus de l'étude. Cependant, une augmentation de l'incidence d'événements thromboemboliques artériels a été observée chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et traités par le Vargatef[®] (nintédanib) en monothérapie. Il convient de prendre des précautions lors du traitement de patients présentant un risque cardiovasculaire accru, incluant une maladie coronarienne connue. L'interruption du traitement doit être envisagée chez les patients qui développent des signes ou des symptômes d'ischémie myocardique aiguë.

Perforations gastro-intestinales

La fréquence des perforations gastro-intestinales était comparable entre les deux bras de traitement de l'étude clinique. Cependant, du fait de son mécanisme d'action, il existe un risque accru de perforation gastro-intestinale chez les patients traités par Vargatef[®] (nintédanib). Des précautions particulières doivent être prises lors du traitement de patients ayant subi une chirurgie abdominale ou ayant des antécédents récents de perforation d'un organe creux. Par conséquent, Vargatef[®] (nintédanib) ne doit être instauré que 4 semaines au moins après une chirurgie majeure. Le traitement par Vargatef[®] (nintédanib) doit être définitivement arrêté chez les patients qui ont présenté une perforation gastro-intestinale.

Troubles de la cicatrisation des plaies

Du fait de son mécanisme d'action, le nintédanib peut affecter la cicatrisation des plaies. Aucune augmentation de la fréquence de troubles de la cicatrisation des plaies n'a été observée dans l'étude LUME-Lung 1. Aucune étude spécifique concernant l'effet du Vargatef® (nintédanib) sur la cicatrisation des plaies n'a été effectuée. Par conséquent, la décision d'initier ou de reprendre un traitement par Vargatef® (nintédanib) après une intervention chirurgicale doit reposer sur le constat clinique d'une cicatrisation appropriée des plaies.

Effet sur l'intervalle QT

Aucun allongement de l'intervalle QT n'a été observé sous Vargatef® (nintédanib) dans le programme d'essais cliniques. Cependant, un allongement de l'intervalle QTc ayant déjà été observé avec d'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase, il convient d'utiliser le Vargatef® (nintédanib) avec prudence chez les patients présentant ou susceptibles de développer un allongement de l'intervalle QTc.

Réaction allergique

Les produits alimentaires à base de soja sont connus pour causer des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques sévères chez les personnes allergiques au soja. Les patients présentant une allergie connue aux protéines d'arachide ont un risque accru de réactions sévères aux préparations à base de soja.

Populations particulières

L'exposition au nintédanib augmentait de manière linéaire avec l'âge des patients, était inversement proportionnelle au poids et généralement plus élevée chez les patients d'origine asiatique. Ceci peut augmenter le risque d'élévation du taux d'enzymes hépatiques. Il est recommandé de surveiller attentivement les patients présentant plusieurs de ces facteurs de risque.

Dans l'étude 1199.13 (LUME-Lung 1), l'incidence des événements indésirables graves chez les patients traités par Vargatef® (nintédanib) associé au docétaxel avec un poids corporel inférieur à 50 kg était plus élevée que chez les patients avec un poids corporel supérieur ou égal à 50 kg ; cependant le nombre de patients avec un poids corporel de moins de 50 kg était faible. Ainsi il est recommandé de surveiller attentivement les patients pesant moins de 50 kg.

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

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

P-glycoprotéine (P-gp)

Le nintédanib est un substrat de la P-gp. Dans une étude spécifique d'interaction médicamenteuse l'administration concomitante du kétoconazole, un puissant inhibiteur de la P-gp, a multiplié l'exposition au nintédanib par 1,61 d'après l'ASC et par 1,83 sur la base de la C_{max}. Dans une étude d'interaction médicamenteuse avec la rifampicine, un puissant inducteur de la P-gp, l'exposition au nintédanib a diminué de 50,3 % d'après

l'ASC et de 60,3 % sur la base de la Cmax lors de l'administration concomitante de rifampicine par rapport à l'administration de nintédanib seul. S'ils sont administrés concomitamment avec le nintédanib, les inhibiteurs puissants de la P-gp (par ex. le kétoconazole ou l'érythromycine) peuvent augmenter l'exposition au nintédanib. Dans ce cas, la tolérance des patients au Vargatef® (nintédanib) doit être étroitement surveillée. La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter l'interruption, une réduction de dose ou l'arrêt du traitement par Vargatef® (nintédanib) (voir rubrique *Posologie et mode d'administration*).

Les inducteurs puissants de la P-gp (par ex. la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis) peuvent diminuer l'exposition au nintédanib. L'administration concomitante avec le Vargatef® (nintédanib) doit être envisagée avec précaution.

Enzymes du cytochrome (CYP)

Seule une proportion minime de nintédanib subit une biotransformation par la voie des CYP. Le nintédanib et ses métabolites, le groupe fonctionnel acide libre BIBF 1202 et le BIBF 1202 glucuronidé, n'ont pas inhibé ou induit les enzymes des CYP lors d'études précliniques. La probabilité d'interactions médicamenteuses avec le Vargatef® (nintédanib) par le métabolisme des CYP est donc considérée comme faible.

Co-administration avec d'autres médicaments

L'administration concomitante du Vargatef® (nintédanib) avec du docétaxel (75 mg/m²) n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'un ou l'autre de ces médicaments de manière significative.

L'éventualité d'une interaction entre le Vargatef® (nintédanib) et les contraceptifs hormonaux n'a pas été étudiée.

Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception

Le Vargatef® (nintédanib) peut entraîner des effets délétères sur le fœtus humain. Les femmes susceptibles de procréer et traitées par Vargatef® (nintédanib) doivent utiliser une méthode efficace de contraception au cours du traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière prise de Vargatef® (nintédanib). En l'absence de données sur une éventuelle interaction entre le Vargatef® (nintédanib) et les contraceptifs hormonaux et afin d'éviter une grossesse, il conviendra de mettre en place deux méthodes efficaces de contraception dont l'une mécanique.

Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Vargatef® (nintédanib) chez la femme enceinte, mais les études précliniques effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité de cette substance active sur la reproduction. Étant donné que le Vargatef® (nintédanib) peut aussi avoir des effets délétères sur le fœtus humain, Vargatef® (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 Vargatef® (nintédanib).

Les patientes susceptibles de procréer devront informer leur médecin ou leur pharmacien si elles débutent une grossesse lors du traitement par Vargatef® (nintédanib).

En cas de survenue d'une grossesse au cours du traitement, la patiente doit être informée du risque éventuel encouru par le fœtus et il conviendra d'envisager l'arrêt du traitement par Vargatef® (nintédanib).

Allaitement

Il n'existe pas de données sur le passage du Vargatef® (nintédanib) et de ses métabolites dans le lait maternel.

Les études précliniques ont mis en évidence le passage de petites quantités de nintédanib et de ses métabolites ($\leq 0,5$ % de la dose administrée) dans le lait des rates allaitantes. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il est recommandé de ne pas allaiter au cours du traitement par Vargatef® (nintédanib).

Fertilité

Les études précliniques n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité masculine. Il n'y a pas de données disponibles chez l'homme ou l'animal sur les effets potentiels du Vargatef® (nintédanib) sur la fertilité féminine.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vargatef® (nintédanib) a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient d'avertir les patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines durant le traitement par Vargatef® (nintédanib).

Surdosage

Il n'existe pas d'antidote ou de traitement spécifique en cas de surdosage de Vargatef® (nintédanib). La dose unique la plus élevée de Vargatef® (nintédanib) administrée lors d'études de phase I était de 450 mg une fois par jour. En outre, 2 patients ont eu un surdosage de 600 mg 2 fois par jour maximum pendant une période allant jusqu'à 8 jours. Les événements indésirables observés étaient cohérents avec le profil de sécurité connu pour le Vargatef® (nintédanib), c'est-à-dire une augmentation des enzymes hépatiques et des symptômes digestifs. Les deux patients ont récupéré de ces effets indésirables. En cas de surdosage, le traitement doit être interrompu et des mesures symptomatiques d'ordre général doivent être prises de façon appropriée.

Durée du programme médical d'urgence	<p>Les patients pourront être inclus dans le Programme médical d'urgence dès que le Programme sera autorisé.</p> <p>Le Programme Médical d'Urgence prendra fin dès que Vargatef® (nintédanib) sera remboursé en Belgique.</p>
Conditions de distribution	<p><u>Quels médicaments sont délivrés par le Sponsor?</u></p> <p>Le Vargatef® (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>Cependant, le docétaxel, qui est déjà approuvé et remboursé dans cette indication, est fourni par la voie normale de soins.</p> <p><u>Comment le Vargatef® (nintédanib) doit-il être commandé et sera-t-il livré?</u></p> <p>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 du Vargatef® (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>Tout comme dans le Programme d'Usage Compassionnel, les médicaments correspondant à un traitement de 3 cycles de chimiothérapie seront livrés de manière standardisée suite à un 'Initial Request Form'. Ceci signifie qu'initialement, 4 boîtes de 100 mg de Vargatef® (nintédanib) et 1 boîte de 150 mg de Vargatef® (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.</p> <p>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><u>Comment le Vargatef® (nintédanib) doit-il être conservé?</u></p> <p>Le Vargatef® doit être conservé à une température de maximum 25°C dans son emballage d'origine afin de le protéger contre l'humidité.</p> <p><u>Comment le Vargatef® (nintédanib) est-il administré au patient?</u></p> <p>Les médicaments qui seront livrés après approbation du "Initial Request Form" peuvent être administrés uniquement au patient pour lequel la demande a été faite.</p> <p>Les médicaments doivent être administrés en accord avec l' Annexe III et</p>

	<p>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> <p><u>Qu'en est-il des médicaments périmés / non-utilisés?</u> 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>
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>
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Effets indésirables</p> <p><u>Résumé du profil de tolérance</u> Les données de sécurité fournies dans les sections ci-dessous sont basées sur l'étude pivot internationale de phase 3, 1199.13 (LUME-Lung 1), randomisée, en double aveugle, comparant le traitement par Vargatef® (nintédanib) associé au docétaxel au placebo associé au docétaxel chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé, métastatique ou en rechute après une première ligne de chimiothérapie. Les effets indésirables (EI) spécifiques au Vargatef® (nintédanib) les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée, l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) et les vomissements. Le tableau 3 fournit un résumé des effets indésirables par classe de systèmes d'organes (SOC). Pour la prise en charge de certains effets indésirables, voir la rubrique <i>Mise en garde spéciales et précautions d'emploi</i>. Les informations concernant certains effets indésirables observés au cours de l'étude LUME-Lung 1 sont fournies ci-dessous.</p> <p><u>Liste des effets indésirables</u> Le tableau 3 résume la fréquence des effets indésirables rapportés au cours de l'étude pivot LUME-Lung 1 pour les patients atteints de CBNPC avec une histologie de type adénocarcinome (n = 320). Les termes suivants sont utilisés pour classer les EI par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$; $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$), 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.</p>

Tableau 3: Résumé des effets indésirables par catégorie de fréquence

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 ; < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 ; < 1/100)
Infections et infestations		Neutropénie fébrile, Abscès, Septicémie	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie (y compris neutropénie fébrile)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Baisse d'appétit, déséquilibre électrolytique	Déshydratation	
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique		
Affections vasculaires	Saignements ¹⁾	Thromboembolie veineuse, Hypertension	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Vomissements, Nausées, Douleurs abdominales		Perforation ¹⁾
Affections hépatobiliaires	Augmentation de l'alanine aminotransférase, Augmentation de l'aspartate aminotransférase, Augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines	Hyperbilirubinémie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Mucite (y compris stomatite), Éruption cutanée		

¹⁾ La fréquence n'a pas augmenté chez les patients traités par Vargatef® (nintédanib) plus docétaxel comparé au placebo plus docétaxel.

Description de certains effets indésirables

Diarrhée :

Une diarrhée est survenue chez 43,4 % (grade ≥ 3 : 6,3 %) des patients atteints d'un adénocarcinome dans le bras Vargatef[®] (nintédanib). La majorité des effets indésirables sont survenus de manière étroitement liée dans le temps à l'administration du docétaxel. La plupart des patients ont récupéré de leur diarrhée suite à l'interruption du traitement, à la prise d'un traitement anti-diarrhéique et à la réduction de la dose de Vargatef[®] (nintédanib).

Pour les mesures recommandées et l'ajustement de dose en cas de diarrhée voir rubriques *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* et *Posologie et mode d'administration* respectivement.

Augmentation du taux d'enzymes hépatiques et hyperbilirubinémie

Des effets indésirables d'ordre hépatique sont survenus chez 42,8 % des patients traités par Vargatef[®] (nintédanib). Environ un tiers de ces patients ont présenté des effets indésirables d'ordre hépatique d'une sévérité de grade ≥ 3 . Chez les patients présentant une augmentation des paramètres hépatiques, le recours au schéma établi de réduction de dose par palier constituait la mesure appropriée et l'arrêt du traitement n'a été nécessaire que pour 2,2 % des patients. Pour la majorité des patients, l'augmentation des paramètres hépatiques était réversible.

Pour des informations sur les populations particulières, les mesures recommandées et l'ajustement de la dose en cas d'augmentation du taux d'enzymes hépatique et de la bilirubine voir rubriques *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* et *Posologie et mode d'administration* respectivement.

Neutropénie, neutropénie fébrile et septicémie

Des cas de septicémie et de neutropénie fébrile ont été rapportés comme complications d'une neutropénie. Les taux de septicémie (1,3 %) et de neutropénie fébrile (7,5 %) étaient plus élevés sous traitement par le Vargatef[®] (nintédanib) comparé au bras placebo. Il est important de surveiller la numération sanguine du patient pendant le traitement, particulièrement lors d'un traitement en association avec du docétaxel (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

Saignements

Bien que les saignements soient un effet indésirable attendu du Vargatef[®] (nintédanib) en raison de son mécanisme d'action, l'incidence de saignements était comparable entre les 2 bras de traitement (placebo : 11,1 % ; Vargatef[®] (nintédanib) : 10,9 %) chez les patients avec une histologie de type adénocarcinome.

Perforation

Comme attendu, du fait de son mécanisme d'action, une perforation pourrait survenir chez les patients traités par Vargatef[®] (nintédanib). Cependant, l'incidence des perforations gastro-intestinales était faible.

Neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique est également un effet indésirable connu du traitement par le docétaxel. Une neuropathie périphérique a été rapportée chez 16,5 % des patients du bras placebo et 19,1 % des patients du bras Vargatef® (nintédanib).

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

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be