

Ρευματολογική Ημερίδα

Ρευματολογικό Τμήμα Γενικού
Νοσοκομείου Πατρών
«Άγιος Ανδρέας»



«Η Ρευματολογία
στην Ιατρική Κοινότητα:
Δέρμα και Ρευματικά
Νοσήματα»

Σάββατο 19 Νοεμβρίου 2022

Πολυχώρος «Αγορά Αργύρη», Πάτρα

Θα χορηγηθούν 8 Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ: Congress World

📍 Μιχαλακοπούλου 27, 115 28 Αθήνα, ☎ 210 7222 518, 📠 210 7210 051

🌐 www.congressworld.gr, ✉ info@congressworld.gr, dp@congressworld.gr

Πρόγραμμα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αγαπητές και αγαπητοί συνάδελφοι,

Με ιδιαίτερη χαρά σας ανακοινώνουμε ότι το **Ρευματολογικό Τμήμα** του **Γενικού Νοσοκομείου Πατρών «ο Άγιος Ανδρέας»**, σταθερά προσανατολισμένο στην προσπάθεια αλληλοενημέρωσης με τους Ιατρούς των άλλων ειδικοτήτων, διοργανώνει για τέταρτη χρονιά την επιστημονική συνάντηση **«Η Ρευματολογία στην Ιατρική Κοινότητα»**, με θέμα **«Δέρμα και Ρευματικά Νοσήματα»**. Η ημερίδα θα πραγματοποιηθεί το **Σάββατο, 19 Νοεμβρίου 2022, στην Πάτρα, στην Αγορά Αργύρη**.

Η επιτυχία των προηγούμενων ημερίδων, αλλά και η καθημερινή ιατρική πρακτική δείχνουν την επιτακτική ανάγκη επικοινωνίας των Ρευματολόγων με την υπόλοιπη Ιατρική κοινότητα.

Είναι γνωστό ότι πολλά ρευματικά νοσήματα εμφανίζουν συχνά προσβολή του δέρματος, που μπορεί να αποτελεί πρώιμη ή και πρώτη εκδήλωση τους. Η αναγνώριση των δερματικών βλαβών και η σωστή αξιολόγησή τους όχι μόνο από τον δερματολόγο ή τον ρευματολόγο, αλλά και από τον παθολόγο, τον ιατρό γενικής ιατρικής, τον οικογενειακό ιατρό ή ιατρό οποιασδήποτε άλλης ειδικότητας αποτελεί σημαντικό βήμα στην καθημερινή κλινική πράξη, διότι βοηθά στην έγκαιρη διάγνωση του ρευματικού νοσήματος και στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας με αποτέλεσμα την καλύτερη πρόγνωση του και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ρευματοπαθούς.

Στόχος επομένως της ημερίδας είναι η γόνιμη ανταλλαγή επιστημονικής γνώσης και εμπειρίας μεταξύ των ιατρών διαφορετικών ειδικοτήτων στους οποίους απευθύνονται οι ρευματοπαθείς με δερματικές εκδηλώσεις. Τα θέματα που θα συζητηθούν θα τους καταστήσουν ικανούς να αναγνωρίζουν τι κρύβεται πίσω από μία δερματική βλάβη ώστε να παραπέμπουν τους ασθενείς στους ιατρούς της κατάλληλης ειδικότητας.

Με εκτίμηση

Π. Γεωργίου

*Συντονιστής Διευθυντής Ρευματολογικού Τμήματος
ΓΝ Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»*

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ - Σάββατο 19 Νοεμβρίου 2022

- 08:30-09:00 Προσέλευση - εγγραφές
- 09:00-09:15 Χαιρετισμοί
Διοικητής: **Ηλίας Θεοδωρόπουλος**
Διευθυντής ΙΥ: **Θανάσης Χονδρομάρας**
Αντιπρόεδρος Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας: **Δημήτριος Καρόκης**
- 09:15-11:15 **1η Συνεδρία**
*Προεδρείο: **Λιόσης Σταμάτης-Νίκος, Κούκιος Κωνσταντίνος***
- 09:15- 9:30 Το αλφάβητο της δερματολογίας
Μπράουν Χάικε-Καρολίνα
- 09:30-10:00 Δερματικές εκδηλώσεις νοσημάτων εσωτερικής παθολογίας
Βαϊόπουλος Γεώργιος
- 10:00-10:30 Δερματικός λύκος
Γραφανάκη Κατερίνα
- 10:30-10:45 Παρουσίαση περιστατικού
Παπαδόπουλος Ανδρέας
*Σχόλια: **Λιόσης Σταμάτης-Νίκος***
- 10:45-11:15 Από το δερματικό στο συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο
Μπούνας Ανδρέας
- 11:15-11:30 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**
- 11:30-14:00 **2η Συνεδρία**
*Προεδρείο: **Καρόκης Δημήτριος, Λιάνας Δημήτριος***
- 11:30-12:00 Εντοπισμένο σκληρόδερμα
Κυριάκη Ασημούλα
- 12:00-12:30 Συστηματικό σκληρόδερμα
Δαούσης Δημήτριος
- 12:30-13:00 Ψωρίαση
Πλαχούρη Κερασία Μαρία
- 13:00-13:30 Από την ψωρίαση στην ψωριασική αρθρίτιδα
Καρόκης Δημήτριος
- 13:30-14:00 Δερματομυοσίτιδα
Μελισσαρόπουλος Κωνσταντίνος
- 14:00-14:30 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ - Σάββατο 19 Νοεμβρίου 2022

14:30-17:00

3η Συνεδρία

Προεδρείο: **Λαϊνός Χρήστος, Σταυροπούλου-Χαλμούκη Ουρανία**

14:30-15:00

Δερματική αγγειίτιδα μικρών αγγείων
Καράγιωργα Θεοδώρα

15:00-15:30

Συστηματικές αγγειίτιδες με δερματικές εκδηλώσεις
Γιαννόπουλος Γεώργιος

15:30-16:00

Υποδερματίτιδες
Μαλέζος Νικόλαος

16:00-16:30

Δερματικές εκδηλώσεις άλλων ρευματικών νοσημάτων
Μαρκοπούλου Αναστασία

16:30-17:00

Δερματικές εκδηλώσεις Covid-19
Μπουργανού Βαϊα

17:00-17:45

ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

17:45-19:00

4η Συνεδρία

Προεδρείο: **Τσιάκου Ελένη, Βλαχานαστάση Χρυσσαυγή**

17:45-18:00

Ρευματικά νοσήματα με εμφανείς δερματικές βλάβες: Στίγμα, ψυχολογικές επιπτώσεις, προσδοκίες των ασθενών και ανάγκη συμμόρφωσης στη θεραπεία
Ασημακοπούλου Φωτεινή

18:00-18:15

Προσβολή του δέρματος στα ρευματικά νοσήματα: Ο ρόλος των συλλόγων των ρευματοπαθών
Σαλαμάλικη Μάχη

18:15-18:45

Προσβολή του δέρματος στα ρευματικά νοσήματα: Ο ρόλος του νοσηλευτή
Αλεξανδρίδου Παρθενοίη

18:45-19:00

Συμπεράσματα - Λήξη

meto ject[®]

Forever and for all

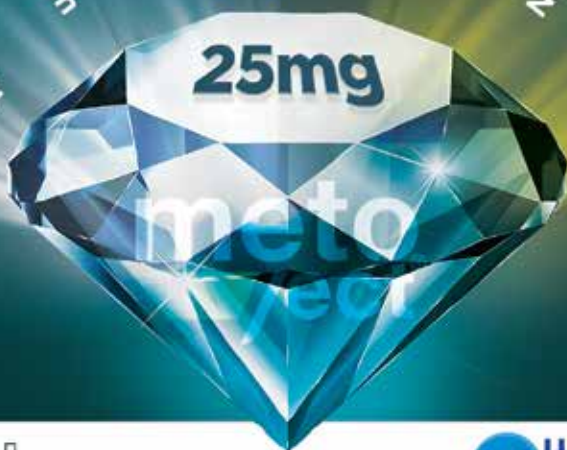
Ψωριασική αρθρίτιδα

Ψωρίαση

**Ρευματοειδής
αρθρίτιδα**

Νόσος Crohn

Παιδιατρική Ισθμ



medac
@autoimmune

Hospital
line

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε:
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα Φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Για την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
παρακαλούμε απευθυνθείτε στην εταιρεία Hospital Line

Τηλ.: 210 2502000, Email: hospital-line@hospital-line.gr

olumiant.
(baricitinib) tablets



ΣΤΟΧΕΥΣΤΕ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΑ ΚΑΘΙΕΡΩΜΕΝΑ

Για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας, σε ενήλικες ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε συμβατικά DMARDs[†]



**Ανώτερη αποτελεσματικότητα
σε σύγκριση με το adalimumab²**



**Δεδομένα μακροχρόνιας
ασφάλειας έως και 9,3 έτη^{4,†}**



**Διατηρούμενη μακροχρόνια
αποτελεσματικότητα³**



**Δεδομένα από την καθημερινή
πρακτική (RWE)^{5,6,7}**

Η Περιήληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος είναι στη διάθεσή σας. Αναζητήστε την από εκπρόσωπο της εταιρείας ή στον παρακάτω υπερσύνδεσμο
<https://www.lilly.gr/landing-pages/olumiant-2021>



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε:
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Συνδεθείτε με τη ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ ΛΙΛΛΥ
στα κοινωνικά δίκτυα



† Συνεχιζόμενη παρακολούθηση και περαιτέρω έρευνα, και με μακροπρόθεσμες μελέτες πληθυσμού, είναι σε εξέλιξη για την πλήρη κατανόηση του κινδύνου διαφορετικών εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων των κακοηθειών, των μειζωνων Καρδιαγγειακών και των θρομβοεμβολικών συμβαμάτων, καθώς και του συγκριτικού πραγματικού κινδύνου μεταξύ του Baricitinib και των υπόλοιπων θεραπειών στη PA (και των αναστολέων TNF). Η κατηγορία των αναστολέων των JAK Κινασών αξιολογείται σύμφωνα τη διαδικασία παραπομπής του άρθρου 20 του EMA, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinaseinhibitors-jak>.^{8,9}
1. ΠΧΠ Olumiant, 2. Taylor PC, et al. N Engl J Med 2017;376:652-62 (PLUS SUPPLEMENTARY), 3. Smolen JS, et al. Rheumatology (Oxford) 2021;60:2256-66, 4. Taylor PC, et al. Ann Rheum Dis. 2021;doi:10.1136/annrheumdis-2021-221276(incl Suppl Mat), 5. Gilbert B, et al. Annals of the Rheumatic Diseases. 2021;80: 577-578. Poster POS0668 presented at the European Congress for Rheumatology (EULAR), E-Congress 2021, June 2, 6 Hernandez Cruz BE et al, Rheumatol Ther (2022), <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00423-8>, 7. Fujii T, et al. Presented at The 65th Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology 2021, W23-2, 8. Clinicaltrials.gov. A Study of Baricitinib in Participants With Rheumatoid Arthritis (RA-BRANCH). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04086745> (Accessed February 2022), 9. Clinicaltrials.gov. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Rheumatoid Arthritis (RA-BRIDGE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03915964> (Accessed February 2022).



ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

15^ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14564 Κηφισιά, ΤΗΛ.: 210 6294600, FAX.: 2106294610

Για παραγγελίες: ΤΗΛ.: 210 6294629, e-mail: orders@lilly.gr, www.lilly.gr

ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

Αλεξανδρίδου Παρθενόπη	MSc Νοσηλεύτρια, Μονάδα Ημερήσιας Νοσηλείας Ρευματολογικού τμήματος, ΓΝ Πατρών «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»
Ασημακοπούλου Φωτεινή	Πρόεδρος Συλλόγου Ρευματοπαθών Πάτρας, Αντιπρόεδρος Πανελληνίας Ομοσπονδίας «ΡΕΥΜΑΖΗΝ»
Βαϊόπουλος Γεώργιος	Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Βλαχαναστάση Χρυσσαυγή	Ρευματολόγος
Γεωργίου Παναγιώτης	Ρευματολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Ρευματολογικού Τμήματος, ΓΝ Πατρών «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»
Γιαννόπουλος Γεώργιος	Δρ. Ρευματολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ
Γραφανάκη Κατερίνα	Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος, Μέλος Ε.Δι.Π., Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα
Δαούσης Δημήτριος	Αν. Καθηγητής Παθολογίας - Ρευματολογίας, Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Πατρών
Καράγιωργα Θεοδώρα	Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος
Καρόκης Δημήτριος	Ιατρός - Ρευματολόγος, Αντιπρόεδρος Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας-Επαγγελματικής Ένωσης Ρευματολόγων Ελλάδος
Κούκιος Κωνσταντίνος	Παθολόγος, Συντονιστής Διευθυντής ΓΝ Πατρών «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»
Κυριάκη Ασημούλα	Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος
Λαϊνιάς Χρήστος	Ιατρός - Ρευματολόγος
Λιάνας Δημήτριος	Γενικός Ιατρός, Διευθυντής ΕΣΥ Γενικής Ιατρικής, Κ.Υ. Νοτίου Τομέα Πατρών, Συντονιστής Εκπαίδευσης Ειδικευόμενων Γενικής Ιατρικής ΓΝ Πατρών
Λιόσης Σταμάτης-Νίκος	Καθηγητής Παθολογίας - Ρευματολογίας Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Πατρών, Διευθυντής Ρευματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών

ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

Ματέζος Νικόλαος	Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Πατρών
Μαρκοπούλου Αναστασία	MD Ρευματολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Georgetown University, ΗΠΑ
Μελισσαρόπουλος -Κωνσταντίνος	Ιατρός - Ρευματολόγος, ΓΝ Πατρών «Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»
Μπούνας Ανδρέας	Ρευματολόγος, Υπεύθυνος Ρευματολογικού τμήματος, «ΟΛΥΜΠΙΟΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟ» Γενική Κλινική Πατρών
Μπουργανού Βαϊα	MD, MSc, Ειδικευόμενη Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα
Μπράουν Χάικε-Καρολίνα	Δερματολόγος
Παπαδόπουλος Ανδρέας	Ειδικευόμενος Ρευματολόγος
Πλακούρη Κερασία Μαρία	Dr Δερματολόγος- Αφροδισιολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Δερματολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών
Σαλαμαλίκη Μάχη	Πρόεδρος Παραρτήματος Πατρών Ελληνικής Εταιρείας Αντιρευματικού Αγώνα «ΕΛ.Ε.ΑΝ.Α.»
Σταυροπούλου-Χαλμούκη -Ουρανία	Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος
Τσιάκου Ελένη	Ιατρός - Ρευματολόγος

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΤΟΠΟΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΟΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ

Η Ημερίδα θα πραγματοποιηθεί το **Σάββατο 19 Νοεμβρίου 2022**, στην **Πάτρα**, στον **Πολυχώρο «Αγορά Αργύρη»** (Αγίου Ανδρέου 12, 262 21 Πάτρα, τηλ: 2610 461740, <http://agoraargiri.blogspot.com>)
θα έχουν προβλεφθεί θέσεις στάθμευσης στο **Parking** απέναντι από τον Πολυχώρο (Αγίου Ανδρέου & Ζαΐμη)

ΕΓΓΡΑΦΗ - ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ

Η εγγραφή στην Ημερίδα είναι ΔΩΡΕΑΝ και περιλαμβάνει:

- Παρακολούθηση του Επιστημονικού Προγράμματος
- Παραλαβή του Συνεδριακού Υλικού
- Χορήγηση Πιστοποιητικού Συμμετοχής
- Συμμετοχή στο Κοινωνικό Πρόγραμμα της Ημερίδας

ΜΟΡΙΟΔΟΤΗΣΗ

Θα χορηγηθούν **8 Μόρια** Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο.

Όλοι οι εγγεγραμμένοι θα φέρουν κονκάρδα με την επίδειξη της οποίας θα λάβουν τη βεβαίωση παρακολούθησης **με τη λήξη της Ημερίδας**. Η χορήγηση πιστοποιητικών συμμετοχής θα γίνεται μόνο με την παραλαβή από τη Γραμματεία συμπληρωμένου ερωτηματολογίου για το πρόγραμμα της Ημερίδας.

Τα Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης δίνονται μόνο σε ιατρούς που παρακολούθησαν το 60% του συνολικού επιστημονικού προγράμματος.

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Congress World

Μιχαλακοπούλου 27, 115 28 Αθήνα

Τηλ: 210 7222518, Fax: 210 7210069

www.congressworld.gr

emails: info@congressworld.gr, dp@congressworld.gr

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

abbvie



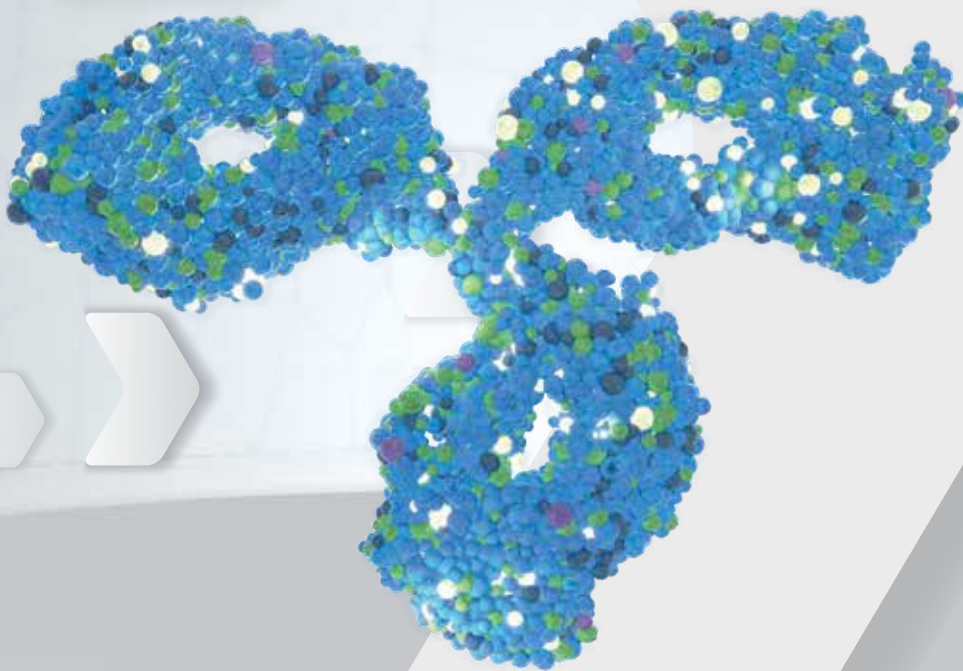
AMGEN

AstraZeneca



 **Imraldi™**
Adalimumab

 **Benepali™**
Etanercept



Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Ανοσώφερα

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμμελώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

Ενδεικτική Τιμή (Ν.Τ.):
BENEPALI INJ.SO.PFS 50MG/ML BTx4 PFSx50mg/ML: 407,94€
BENEPALI INJ.SO.PFP 50MG/ML BTx4 PFPx50mg/ML: 407,94€
IMRALDI INJ.SOL 40MG/0,8ML BTx2 PF. PENx0.8 ML+ 2 επιθέματα αλκοόλης: 393,70€
IMRALDI INJ.SOL 40MG/0,8ML BTx2 PF. SYRSx0.8 ML + 2 επιθέματα αλκοόλης: 393,70€

 **Biogen.**

Λ. Κηφισίας 274, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ.: 210 8771500, Fax: 210 6891918
e-mail: info@genesishpharma.com, www.genesishpharma.com

 **GENESIS**
pharma



Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Σητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml διαλύματος. Το guselkumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) ανοσοσφαιρίνης G1 λ (IgG1λ) έναντι της πρωτεΐνης ιντερλευκίνη (IL)-23, που παρασκευάζεται σε κύτταρα ωοθήκης κινέζικου κριτσού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο). Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Βέλγιο. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/17/1234/002 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 13 Ιανουαρίου 2022. Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και / ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται και εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΤΙΜΗ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή Τιμή	Λιανική Τιμή
INJ.SOL.100MG/1ML	B1 x 1 PF. PEN x 1ML	1.511,17 €	1.848,39 €

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε., Λ. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, τηλ. 210 80.90.000.

Remsima[®]

Infliximab (100 mg)



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Remsima 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Ένα φιαλίδιο περιέχει 100 mg infliximab*. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 10 mg infliximab. * Το infliximab είναι ένα χημαιρικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα ανθρώπου-ποντικού που παράγεται σε υβριδωματικά κύτταρα ποντικού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα). Η κόνις είναι λευκή. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1062 Budapest, Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony, Ουγγαρία **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 17 Σεπτεμβρίου 2021. Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Πριν τη συνταγογράφηση παρακαλούμε συμβουλευτείτε την πλήρη Περιληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Τρόπος διάθεσης: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση
Νοσοκομειακή Τιμή

REMSIMA PD.C.SO.IN 100MG/VIAL BTx2 VIALS	L04AB02	588,02 €
REMSIMA PD.C.SO.IN 100MG/VIAL BTx3 VIALS	L04AB02	660,50 €



BIANEX Α.Ε.
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

BIANEX Α.Ε. - Έδρα : οδός Τατσιού, 18^ο χλμ. Ε.Ο. Αθηνών – Λαμίας
146 71 Ν. Ερυθραία Αττικής, Ταχ. Θυρίδα 52894, 146 10 Ν. Ερυθραία
Τηλ.: 210 8009111 • Fax: 210 8071573 • E-mail: mailbox@vianex.gr • WEBSITE: www.vianex.gr
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Ακαδημίου 113, 562 24 Εύοσμος Θεσσαλονίκης, Τηλ.: 2310 861683

ΑΡ. Γ.Ε.ΜΗ. 000274201000

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
δυνατά
ΟΛΕΣ τις αναπληρωτέες ενέσεις για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΑΙΤΥΝΗ ΚΑΡΤΑ»

 HEALTHCARE
CELLTRION

VE-22011-REM-1/2022



Klimurtan[®]

βοσεντάνη



KLIM-RHEUM/ΕΑΜ/11-2020/01

Αναφέρετε κάθε εικαζόμενη/πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια απουσίας στον ΕΦΦ, σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών

KLIMURTAN 62,50 MG ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ: 926.66€, KLIMURTAN 125 MG ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ: 1.012.88€

Χορηγείται με περιορισμένη ιατρική συνταγή.

Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ιατρού.



www.elpen.gr

Benlysta (belimumab)



Λιανική τιμή*

- BENLYSTA INJ.SOL 200MG/1ML BTx4 PF.PENS x1ML: 899,23€
- BENLYSTA PD.C.SO.IN 120MG/VIAL BTx1VIAL: 164,80€
- BENLYSTA PD.C.SO.IN 400MG/VIAL BTx1VIAL: 498,36€

*Αφορά μόνο τις πωλήσεις από ιδιωτικά φαρμακεία.

Ποσοστό επιχορήγησης από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 100%

Με περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό λόγω ανάγκης παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της αγωγής. Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περιήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος την οποία βρίσκετε [εδώ](#). Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης του υλικού.

Παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία για επιβεβαίωση πλήρους ενημερωμένων δεδομένων, για οποιαδήποτε πληροφορία ή/και αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών στο τηλέφωνο 210 6882100.

ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Προγεμισμένη συσκευη τύπου πένας:

Κάθε 1ml προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας περιέχει 200mg μεπλιμουμάμπης 120 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 120 mg μεπλιμουμάμπης. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα περιέχει 80 mg μεπλιμουμάμπης ανά ml. 400 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg μεπλιμουμάμπης. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα περιέχει 80 mg μεπλιμουμάμπης ανά ml. Η μεπλιμουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο, IgG1λ μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο παράγεται σε κυτταροκαλλιέργεια θηλαστικών (NSO) μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1 στην ΠΧΠ.

GSK

GlaxoSmithKline

Λ. Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι | Τηλ.: 2106882100
www.glaxosmithkline.gr

Το εμπορικό σήμα ανήκει ή έχει παραχωρηθεί στον Όμιλο Εταιρειών GSK
©2022 Όμιλος εταιρειών GSK ή δικαιούπαρχος του Ομίλου GSK

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή

και **Αναφέρετε ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για **ΟΛΑ** τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»



Το αντιινωτικό με το μεγαλύτερο εύρος ενδείξεων¹

Εμπιστοσύνη βασισμένη σε εμπειρία ετών

~2.300

ασθενείς σε 5
κλινικές μελέτες²

>70

χώρες παγκοσμίως
έχουν εγκρίνει
το OFEV^{®3}

>80.000

έτη ασθενών³

Πη την συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την ΠΧΠ εντός του προγράμματος ή στο QR code.

Για τις εγκεκριμένες ενδείξεις, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τις προειδοποιήσεις, τις αντενδείξεις, την δοσολογία και λοιπές ουσιώδεις πληροφορίες παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρατε
Όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΌΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την
"ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Γερμανία. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Ofev 100 mg μαλακά καψάκια: EU/1/14/979/001, EU/1/14/979/002. Ofev 150 mg μαλακά καψάκια: EU/1/14/979/003, EU/1/14/979/004. **ΗΜΕΡ/ΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Ιανουαρίου 2015. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Σεπτεμβρίου 2019. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 13 Οκτωβρίου 2021. **ΤΙΜΕΣ: OFEV SOFT. CAPS 100MG/ CAP ΒΤκ60: Ν.Τ.: 944,05€, Λ.Τ.: 1.168,63€. OFEV SOFT. CAPS 150MG/ CAP ΒΤκ60: Ν.Τ.: 1.822,21€, Λ.Τ.: 2.212,72€.** Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

Οι εικονιζόμενοι δεν είναι πραγματικοί ασθενείς.

ΠΗΓΕΣ: 1. OFEV[®] Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος.

2. Chen CH, et al. *PLoS ONE* 2021;16(5):e0251636. **3.** Valenzuela C, et al. *Respir Res* 2021;21(1):7.



Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε. Λεωφ. Ανδρέα Συγγρού 340, 176 73 Καλλιθέα. Τηλ.: 210 89 06 300.
Γραφείο Μακεδονίας - Θράκης: Αντώνη Τρίτση 15-17 & Μαρίας Κάλλας 6, Πυλαία, 555 35 Θεσσαλονίκη. Τηλ.: 2310 424 618.
E-mail: info@ath.boehringer-ingelheim.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Ofen

100mg μαλακά καψάκια. Ofen 150mg μαλακά καψάκια. 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Ofen 100mg μαλακά καψάκια: Ένα μαλακό καψάκιο περιέχει 100mg nintedanib (ως εσουλίου). Έκδομα με γνωστή δράση: Κάθε μαλακό καψάκιο 100mg περιέχει 1,2mg λεβιθιθίνη (ως Ofen 150mg μαλακά καψάκια: Ένα μαλακό καψάκιο περιέχει 150mg nintedanib (ως εσουλίου). Έκδομα με γνωστή δράση: Κάθε μαλακό καψάκιο 150mg περιέχει 1,8mg λεβιθιθίνη (ως Ofen 150mg μαλακά καψάκια). 3. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ: Μαλακά καψάκια (καψάκια). Ofen 100mg μαλακά καψάκια: Τα μαλακά καψάκια Ofen 100mg είναι ροδακίνο χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια μαλακής ζελατίνης τα οποία φέρουν τυπωμένα στα μία πλευρά με μαύρο μελάνι το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim και τον αριθμό "100". Ofen 150mg μαλακά καψάκια: Τα μαλακά καψάκια Ofen 150mg είναι κοκκινωτού χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια μαλακής ζελατίνης τα οποία φέρουν τυπωμένα στα μία πλευρά με μαύρο μελάνι το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim και τον αριθμό "150". 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: Ofen ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (IPF). Ofen ενδείκνυται επίσης σε ενήλικες για τη θεραπεία άλλων χρόνιων ινωτικών διαταραχών πνευμονοπαθειών (LIDs) με προοδευτικό φαινότυπο (βλ. παράγραφο 5.1). Ofen ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία διόμησης πνευμονοπαθειών σχετιζόμενης με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD). 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Η θεραπεία θα πρέπει να είναι από άρτια ισορροπία με εμπειρία στη διαχείριση των νόσων για τις οποίες είναι εκγεκμενισμένο το Ofen. Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση είναι 150mg nintedanib δύο φορές την ημέρα που χορηγούνται με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών. Η δόση 100mg δύο φορές την ημέρα συνιστάται για χρήση μόνο σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη δόση των 150mg δύο φορές την ημέρα. Εάν παραληφθεί μία δόση, η χορήγηση θα πρέπει να συνεχιστεί τον επόμενο προγραμματισμένο ώρα στη συνιστώμενη δόση. Εάν παραληφθεί μία δόση, ο ασθενής δε θα πρέπει να πάρει συμπληρωματική δόση. Δε θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας δόσης των 300mg. Προσαρμογές της δόσης: Εμπρόσθετα σε τη συστηματική θεραπεία εάν εφαρμόζεται, η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών του Ofen (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8), θα μπορούσε να περιλαμβάνει μείωση της δόσης και προσωρινή διακοπή της θεραπείας έως ότου η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε επίπεδα που επιτρέπουν τη συνέχιση της θεραπείας. Η θεραπεία με Ofen μπορεί να συνεχιστεί στην πλήρη δόση (150mg δύο φορές την ημέρα) ή σε μειωμένη δόση (100mg δύο φορές την ημέρα). Εάν ένας ασθενής δεν ανέχεται 100mg δύο φορές την ημέρα, η θεραπεία με Ofen θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Εάν η διάγνωση, η ναυτία και/ή ο έμετος υπομένουν παρά την κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα (συμπεριλαμβανομένης αντιμεταμετικής θεραπείας), ενδέχεται να χρειαστεί μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100mg δύο φορές την ημέρα) ή στην πλήρη δόση (150mg δύο φορές την ημέρα). Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής διάρροιας, ναυτίας και/ή εμέτου παρά τη συμπτωματική αγωγή, η θεραπεία με Ofen θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση προσωρινής διακοπής λόγω αύξησης της οσφρητικής αμνοιοσφαιρίνης (AS1) ή της αμνοιοσφαιρίνης της ολιγίνης (ALT) > 3x ανώτερη φυσιολογική όριο (ULN), όταν η τρανζαμινάση επιπέδου είναι σχεδόν τριπλάσια, η θεραπεία με Ofen μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100mg δύο φορές την ημέρα), η οποία ακολουθείται μπορεί να αυξηθεί στην πλήρη δόση (150mg δύο φορές την ημέρα) (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Ειδική πληθυσμιακή Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών): Δεν παρατηρήθηκαν ουσιώδεις διαφορές στην ασφάλεια και στην αποτελεσματικότητα για ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης εκ των υστέρων βάσει της ηλικίας του ασθενούς. Ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι να χρειαστούν μείωση της δόσης για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 5.2). Νεφρική διαταραχή: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης σε ασθενείς με πάνα έως μέτρια νεφρική διαταραχή. Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική του nintedanib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική διαταραχή (κλάση νεφρικής κλάσης < 30ml/min). Ηπατική διαταραχή: Σε ασθενείς με ήπια ηπατική διαταραχή (Child Pugh A), η συνιστώμενη δόση του Ofen είναι 100mg δύο φορές την ημέρα, χορηγούμενη σε μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών. Σε ασθενείς με ήπια ηπατική διαταραχή (Child Pugh B) θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή μόνιμης διακοπής της θεραπείας για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nintedanib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με πατική διαταραχή ταξινόμησις (Child Pugh C) ή σοβαρή (Child Pugh B) ηπατική διαταραχή με Ofen, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.2). Παιδιατρικές πληθυσμιακές: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ofen σε παιδιά ηλικίας 0-18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Το Ofen χορηγείται για από στόματος χρήση. Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται με τροφή, να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δε θα πρέπει να μασούν. Το καψάκιο δεν πρέπει να ανοίγεται ή να συνθλίβεται (βλ. παράγραφο 6.6). 4.3 Αντενδείξεις: • Κίση (βλ. παράγραφο 4.6) • Υπερτασμία στο nintedanib, τα φάρμακα ή η σόγια ή σε κάποιο από τα έκδομα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Διαταραχές του γαστρεντερικού: Διάγνωση: Στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1), η διάρροια ήταν η συννηθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια από το γαστρεντερικό

(βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς, η ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν πάνα έως μέτρια βαρύτητας και εμφανίστηκε εντός των πρώτων 3 μηνών θεραπείας. Σοβαρές περιπτώσεις διάρροιας που οδήγησαν σε αφυδάτωση και διαταραχές των ηλεκτρολυτών έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Με τα πρώτα κλινικά σημεία, οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με επαρκή ενυδάτωση και αντιδιαρροϊκά φάρμακα, π.χ. λοπεραμίδη, και ενδέχεται να χρειαστούν μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία με Ofen μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100mg δύο φορές την ημέρα) ή στην πλήρη δόση (150mg δύο φορές την ημέρα). Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής διάρροιας παρά τη συμπτωματική αγωγή, η θεραπεία με Ofen θα πρέπει να διακοπεί. Ναυτία και έμετος: Η ναυτία και ο έμετος ήταν συχνά ανεπιθύμητες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς με ναυτία και έμετο, το επεισόδιο ήταν πάνα έως μέτριας βαρύτητας. Στις κλινικές μελέτες, η ναυτία οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του Ofen σε έως και 2,1% των ασθενών και ο έμετος οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του Ofen σε έως και 1,4% των ασθενών. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν παρά την κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα (συμπεριλαμβανομένης της αντιμεταμετικής θεραπείας), ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100mg δύο φορές την ημέρα) ή στην πλήρη δόση (150mg δύο φορές την ημέρα). Σε περίπτωση σοβαρών συμπτωμάτων που επιμένουν, η θεραπεία με το Ofen θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Ηπατική λειτουργία: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ofen δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια (Child Pugh B) ή σοβαρή (Child Pugh C) πατική διαταραχή. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με το Ofen δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2). Βάσει της αυξημένης έκθεσης, ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να αυξηθεί σε ασθενείς με ήπια ηπατική διαταραχή (Child Pugh A). Οι ασθενείς με ήπια ηπατική διαταραχή (Child Pugh A) θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με μειωμένη δόση Ofen (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Περιπτώσεις φαρμακοαλλητικής πατικής βλάβης έχουν παρατηρηθεί με τη θεραπεία με nintedanib, συμπεριλαμβανομένης βαριάς πατικής βλάβης με θάνατο ή έκβαση. Η πληροφορία των πατικών ουσιών εμφανίζεται εντός των τριών πρώτων μηνών θεραπείας. Συνεπώς, τα επίπεδα πατικών τρανζαμινών και χολερυθρίνης θα πρέπει να διερευνούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με το Ofen. Οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα κατά τη διάρκεια των επόμενων δύο μηνών θεραπείας και περιοδικά επεί, π.χ. σε κάθε επίσκεψη του ασθενούς ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι αυξήσεις των πατικών ενζύμων (ALT, AST, αλκαλική φωσφατάση του αίματος (ALP), γάμμα γλουταμινική τρανσφεράση (GGT), βλ. παράγραφο 4.8) και της χολερυθρίνης ήταν αναστρέψιμες με τη μείωση της δόσης ή την προσωρινή διακοπή. Εάν παρατηρηθεί αύξηση των τρανζαμινών (AST ή ALT) > 3x ULN, συνιστάται μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Ofen και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Όταν οι τρανζαμινάσεις επιστρέψουν στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με Ofen μπορεί να συνεχιστεί στην πλήρη δόση (150mg δύο φορές την ημέρα) ή να ξεκινήσει εκ νέου σε μειωμένη δόση (100mg δύο φορές την ημέρα), που μπορεί ακολουθείται να αυξηθεί στην πλήρη δόση (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν οποιαδήποτε αύξηση στις πατικές δοκιμασίες σχετίζεται με κλινικά σημεία ή συμπτώματα πατικής βλάβης, π.χ. ίκτερο, η θεραπεία με Ofen θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Θα πρέπει να διερευνούνται ενδεχόμενες αιτίες αύξησης των πατικών ενζύμων. Οι ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (< 65kg), οι ασθενείς της Ασιατικής φυλής και οι γυναίκες έχουν υψηλότερο κίνδυνο αύξησης των πατικών ενζύμων. Η έκθεση στο nintedanib αυξήθηκε γραμμικά με την ηλικία του ασθενούς, το οποίο ενδέχεται επίσης να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αυξήσεων των πατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται στενή παρακολούθηση σε ασθενείς με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου. Νεφρική λειτουργία: Περιστασιακά νεφρική διαταραχή/ανεπάρκεια, σε ορισμένες περιπτώσεις με θάνατο ή έκβαση, έχουν αναφερθεί με τη χρήση nintedanib (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με nintedanib, με ιδιαίτερη προσοχή σε εκείνους τους ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για νεφρική διαταραχή/ανεπάρκεια. Σε περίπτωση νεφρικής διαταραχής/ανεπάρκειας, θα πρέπει να εξετάζονται προσαρμογές της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2 Προσαρμογές της δόσης). Αμφοφωφίλη: Η αναστολή του υποδοχεί του αγγειακού ενδοθηλιακού αυτιτικού παράγοντα (VEGFR) μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αμφοφωφίλης. Οι ασθενείς με γνωστό κίνδυνο αμφοφωφίλης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κληρονομική προδιάθεση για αμφοφωφίλη ή των ασθενών που ελάμβαναν πλήρη δόση αντιπηκτικής αγωγής, δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες. Μη σοβαρά και σοβαρά αμφοφωφίλη συμβάντα, ορισμένα εκ των οποίων ήταν θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί στο διάστημα μετά την κυκλοφορία στην αγορά (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που είτε λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν αμφοφωφίλη είτε όχι). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να υποβάλλονται στη θεραπεία με Ofen μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου. Αρτηρική θρομβοεμβολική ουβάντια: Οι ασθενείς με ιστορικό πρόσφατο εμφάνισης του μοριακού ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έχουν αποκλειστεί από τις κλινικές μελέτες. Στις κλινικές μελέτες, αρτηρική θρομβοεμβολική επεισόδια αναφέρθηκαν ανά σύνολο (Ofen 2,5% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,7% για την INPULSIS, Ofen 0,9% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,9% για την INBUILD, Ofen 0,7% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,7% για τη SENSICIS). Στις μελέτες INPULSIS, ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών εμφάνισε έμφραγμα μυοκαρδίου στην ομάδα του Ofen

(1,6%) συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,5%), ενώ τα συμπτώματα συμβάντα που σχετίζονται με ισχαιμική καρδιακή νόσο ήταν εξομοιωμένα μεταξύ των ομάδων του Ofen και του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη INBUILD, έμφραγμα μυοκαρδίου παρατηρήθηκε σε χαμηλή συχνότητα: Ofen 0,9% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,9%. Στη μελέτη SENSICIS, έμφραγμα μυοκαρδίου παρατηρήθηκε σε χαμηλή συχνότητα στην ομάδα του Ofen. Κατά τη θεραπεία ασθενών με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένης γνωστής στεφανιαίας νόσου, απαιτείται προσοχή. Σε ασθενείς που εμφανίζουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα όξιας ισχαιμίας του μυοκαρδίου, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας. Ανευρύσματα και αρτηριακή διαστασίωση: Η χρήση αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ενισχύσει τον σχηματισμό ανευρημάτων και/ή αρτηριακών διαστατώσεων. Ο κίνδυνος αυξάνεται με το λαμβάνειν προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ofen σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρημάτων, θλακίδια θρομβοεμβολία: Στις κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θλακίδια θρομβοεμβολίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με nintedanib. Λόγω του μηχανισμού δράσης του nintedanib, οι ασθενείς θα μπορούσαν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβάντων. Διαταραχές του γαστρεντερικού και ισχαιμική κολίτιδα: Ο 3% των ασθενών, σε συνδυασμό των ασθενών με διάρρηξη πριν έως και 0,7% και στις δύο ομάδες θεραπείας, λόγω του μηχανισμού δράσης του nintedanib, οι ασθενείς θα μπορούσαν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο διάρρηξης του γαστρεντερικού. Περιστασιακά διάρρηξη του γαστρεντερικού και περιστασιακά ισχαιμική κολίτιδα, ορισμένα από τα οποία ήταν θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί στο διάστημα μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στην κολιακή χώρα, προηγούμενο ιστορικό πεπτικού έλκους, εκκολοματική νόσο ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή ή ΜΣΑΦ. Η θεραπεία με Ofen θα πρέπει να ξεκινά τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά από επέμβαση στην κολιακή χώρα. Σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρρηξη του γαστρεντερικού ή ισχαιμική κολίτιδα, η θεραπεία με Ofen θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Κατ' εξαίρεση, το Ofen μπορεί να συνεχιστεί μετά την πλήρη υποχώρηση της ισχαιμικής κολίτιδας και προσεκτική αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς και άλλων παράγοντων κινδύνου. Πρωτεϊνουρία νεφρικού τύπου και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια: Πολύ ήπιες περιπτώσεις πρωτεϊνουρίας νεφρικού τύπου με ή χωρίς έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα ιστορικά ευρήματα σε μεμονωμένες περιπτώσεις στην ομάδα με στεφανιακή μικροαγγειοπάθεια με ή χωρίς νεφρική θρομβωτική, υποστηρίχθηκαν των συμπτωμάτων είναι παρατηρήσιμα μετά τη διακοπή του Ofen, με υποκειμενική πρωτεϊνουρία σε ορισμένες περιπτώσεις. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα νεφρικού συνδρόμου. Οι αναστολές της οδού VEGF έχουν σχετίζονται με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA), συμπεριλαμβανομένων πολύ ήπιων αναφορών περιπτώσεων για το nintedanib. Δεν εμφανίστηκαν αρτηριακά ή κλινικά ευρήματα σχετιζόμενα με TMA σε ασθενείς που λαμβάνουν nintedanib, η θεραπεία με nintedanib θα πρέπει να διακοπεί και να ολοκληρωθεί διεξοδική αξιολόγηση για TMA. Υπερτασμία: Η χορήγηση του Ofen μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετρείται περιοδικά και όπως ενδείκνυται κλινικά. Πνευμονική οίδημα: Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Ofen σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση είναι περιορισμένα. Ασθενείς με σημαντική βαθμιαία πνευμονική υπέρταση (καρδιακό δεξιό < 2 L/min/m² ή περιφερική εσπασμένη/πρεσσοστατική ή σοβαρή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια) έχουν αποκλειστεί από τις μελέτες INBUILD και SENSICIS. Το Ofen δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική υπέρταση. Σε ασθενείς με πάνα έως μέτρια πνευμονική υπέρταση συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση. Επιδιόρθωση επιπλοκών τραυματισμού: Δεν παρατηρήθηκε αυξημένο συνδυασμό διαταραχών της επιπλοκής τραυματισμού στις κλινικές μελέτες. Με βάση το μηχανισμό δράσης, το nintedanib ενδέχεται να επηρεάσει την επιπλοκή τραυματισμού. Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες για την επίλυση του τραυματισμού στην επιπλοκή τραυματισμού. Η θεραπεία με το Ofen θα πρέπει επομένως να ξεκινά μόνο ή - στην περίπτωση περιεμετρικής διακοπής - να συνεχιστεί στη βάση της κλινικής εκτίμησης της κλινικοπαθολογικής επιπλοκής του τραυματισμού. Συνοχή/χρήση με πνευροκίνη: Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συνοχή/χρήση nintedanib με πνευροκίνη διερευνήθηκε σε ασθενείς με IPF. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, δεν υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης ως προς τη φαρμακοκινητική μεταξύ του nintedanib και της πνευροκίνης όταν χορηγούνται σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 5.2). Δεδομένης της ομοιότητας στο προφίλ ασφαλείας και για το δόση φαρμακοκίνη πρόινα, μπορεί να αναμένονται αρθροεπιδιόρθωση ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων γαστρεντερικών και πατικών ανεπιθύμητων συμβάντων. Η σκέψη ασφαλείας - κινδύνου της ταυτόχρονης θεραπείας με πνευροκίνη δεν είναι τεκμηριωμένη. Επίδραση στο διάστημα QTc: Δεν παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QT για το nintedanib στο πρόγραμμα κλινικής δοκιμής (Παράγραφο 5.1). Επειδή μερικοί άλλοι αναστολές της κινάσης της τυροσίνης είναι γνωστό ότι ασκούν επίδραση στο QT, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του nintedanib σε ασθενείς που υπολείπονται να εμφανίσουν παράταση του QTc. Αλληλεπίδραση: Τα διατακτικά προϊόντα σόγιας είναι γνωστό ότι προκαλούν αλληλεπίδραση, συμπεριλαμβανομένης σοβαρής αναφυλαξίας, σε άτομα με αλλεργία στη σόγια. Οι ασθενείς με γνωστή αλλεργία στην πρωτεΐνη των φυτικών ενσώμων αυξημένο κίνδυνο σοβαρών αντιδράσεων στα παρασκευασμένα σόγια. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα

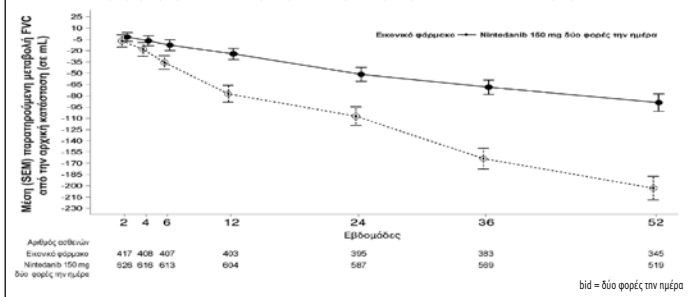
φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης: **Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp):** το nintedanib είναι ένα υποστρώμα της P-gp (βλ. παράγραφο 5.2). Η συσχόληση με τον ισχυρό αναστάτη της P-gp κετοκοναζόλη αύξησε την έκθεση στο nintedanib κατά 1,61 φορές με βάση την AUC και 1,83 φορές με βάση τη C_{max} σε μία ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων. Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων με τον ισχυρό επαγωγέα της P-gp ριφαμπικίνη, η έκθεση στο nintedanib μειώθηκε κατά 50,3% με βάση την AUC και κατά 60,3% με βάση τη C_{max} κατά τη συσχόληση με ριφαμπικίνη σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνου του nintedanib. Σε συσχόληση με το Ofen, η ισχυρή αναστάτης της P-gp (π.χ. κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη ή κλοσιστορίνη) ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση στο nintedanib. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούν στενά για ανοχή στο nintedanib. Η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να απαιτεί προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με το Ofen (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ισχυροί επαγωγείς της P-gp (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοϋθίνη και St. John's Wort/ βαλαμόνορτο) ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση στο nintedanib. Θα πρέπει να εξετάζεται η επαγωγή ενός αναλυτικού ταυτόσημου φαρμακευτικού προϊόντος με κωμία ή ελάττωξη δυνατότητα επαγωγής της P-γλυκοπρωτεΐνης (CYP): Μόνο ένας μικρός βαθμός της βιομετατροπής του nintedanib αποτελείται από οξείδιο CYP. Το nintedanib και οι μεταβολίτες του, το τρίπλο ελεύθερο οξύς BIFB 1202 και το γλυκουρονίδιο αυτού BIFB 1202 γλυκουρονίδιο, δεν αναστέλλουν ούτε προκαλούν επαγωγή των ενζύμων CYP σε προκλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2). Η πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων με το nintedanib στη βάση του μεταβολισμού CYP θεωρείται επομένως μικρή. **Συσχόληση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** Η συσχόληση του nintedanib με από του στόματος ορμονικά αντιυπερτασικά δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική των από του στόματος ορμονικών αντιυπερτασικών σε οριστικό βαθμό (βλ. παράγραφο 5.2). Η συσχόληση του nintedanib με μισονατίνη δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική του nintedanib (βλ. παράγραφο 5.2). **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντιωολιπώδη:** πρέπει να συζητούνται στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν θεραπεία με το Ofen να αποφευχθούν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας και να χρησιμοποιούν μεθόδους αντισύλληξης υψηλής αποτελεσματικότητας κατά την έναρξη, τη διάρκεια για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Ofen. Το nintedanib δεν επηρεάζει σχετικά την έκθεση πλάσματος της ανθιολισπρωδίνης και της λεβοθυραξόλης (βλ. παράγραφο 5.2). Η αποτελεσματικότητά των από του στόματος ορμονικών αντιυπερτασικών ενδέχεται να μειωθεί από τον έμετο ή/και τη διάρροια ή άλλες καταστάσεις όπου μπορεί να εμπραθεύσει η απορρόφηση. Θα πρέπει να συζητούνται στις γυναίκες που παύουν από του στόματος ορμονικά αντιυπερτασικά οι οποίες παραμένουν αυτές τις γυναίκες, να χρησιμοποιούν ένα αναλκτικό αντιυπερτασικό μέτρο υψηλής αποτελεσματικότητας. **Κύηση:** Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Ofen σε έγκυες γυναίκες, αλλά προκλινικές μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα αυτής της φαρμακευτικής ουσίας (βλ. παράγραφο 5.3). Επειδή το nintedanib ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo και στον ανθρωπο, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3), ένα πριν από τη θεραπεία με Ofen, καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να γίνονται τετα κτισμοί κατά περίπτωση. Θα πρέπει να συζητούνται στις γυναίκες ασθενείς να ενημερωθούν τον γατρό ή τον φαρμακοποιό τους εάν μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ofen. Εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει Ofen, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για το δυνατό κίνδυνο για το έμβρυο. **Θηλασμός:** Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του nintedanib και των μεταβολιτών του στο ανθρώπινο γάλα. Οι προκλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι μικρές ποσότητες του nintedanib και των μεταβολιτών του (≤ 0,5% της χορηγούμενης δόσης) απεκκρίθηκαν στο γάλα θηλαστικών αρουραίων. Ο κίνδυνος στα νεογνά / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ofen. **Γονιμότητα:** Σύμφωνα με προκλινικές έρευνες δεν υπάρχουν στοιχεία διαταραχής της ανδρικής γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3). Από μελέτες υποκρόνιας και χρόνιας τοξικότητας δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η γονιμότητα σε αρσενικούς διαταράσσεται σε επίπεδο συστηματικής έκθεσης συγκρίσιμη με εκείνη της μόνιμης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο (MRHD) των 150mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το Ofen έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να συζητούνται στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων κατά τη θεραπεία με το Ofen. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Παράλληλη του προαίμασφαλαίου:** Στις κλινικές μελέτες και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία στην αγορά, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση του nintedanib περιλαμβάνουν διάρροια, ναυτία και έμετο, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, μείωση του βάρους και ανεπιθύμητες τυχές πτυσσών ενζύμων. Για τη διαχείριση επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. παράγραφο 4.4. **Πινακός ανεπιθύμητων ενεργειών:** Ο Πίνακας 1 παρέχει μια σύντομη των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατηγορία συνδρόμου χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνήθεια: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (<1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου ανά κατηγορία συνδρόμου.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα προτιμώμενος όρος	Σύννοτητα			
	Ισοπαλές πνευμονοπάθεια	Άλλες χρόνιες πτυσσές ILDs	Διάμεση πνευμονοπάθεια σε προεξοφλητικό φαινόμενο	Διάμεση πνευμονοπάθεια σε συστηματική σκλήρυνση
Διαταραχές του αναπνευστικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Μείωση του βάρους	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Μειωμένη όρεξη	Συχνές	Πολύ Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αρρώδια	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Έπιπλομα του μυοκαρδίου	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ανοραξία (βλ. παράγραφο 4.4)	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπέρταση	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ανευρύσματα και αρτηριακές διασπασμοί	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Διάρροια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ναυτία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Έμετος	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Παγκρεατίτιδα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Κολίτιδα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Φαρμακοσυσσώμενη ηπατική βλάβη	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αυξημένα αμινοτρανσφεράζα της αλανίνης (ALT)	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές
Αυξημένα ασπαστική αμινοτρανσφεράση (AST)	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αυξημένα γάμμα-γλουταμυλ-τρανσφεράση (GGT)	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπερχοληστερόλαια	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Αίτηση αιθανόλης φωσφορικής του αίματος (ALKP)	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Εξάνθημα	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Κνιπωίδια	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αλωπεκία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Πρωτεϊνουρία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Καταλάλη	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Περιγραφικά επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Διάρροια:	Συχνές	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 5.1), η διάρροια ήταν το συχνότερο αναφερόμενο συμβάν από το γαστρεντερικό που αναφέρθηκε. Στις περισσότερες ασθενείς, το συμβάν ήταν ήπιος έως μέτριος βαρύτητας. Πάνω από το δύο τρίτα των ασθενών που εμφάνισαν διάρροια ανέφεραν την πρώτη εκδήλωση ιστός ήδη κατά τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας. Στις περισσότερες ασθενείς, το συμβάν αντιμετωπίστηκε με αντιδιαρροϊκή αγωγή, μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Μια επικόπηση των συμβάντων διάρροιας που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες παρατίθεται στον Πίνακα 2:				
Πίνακας 2: Διάρροια στις κλινικές μελέτες σε διάστημα 52 εβδομάδων. INPULSIS		Εκονικό φάρμακο	Ofen	
Διάρροια	18,4%	0,5%	62,4%	
Σοβαρή διάρροια	0,5%	0,5%	3,3%	
Διάρροια που οδήγησε σε μείωση της δόσης του Ofen	0%	0%	10,7%	
Διάρροια που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του Ofen	0,2%	0,2%	4,4%	
INBUILD				
Διάρροια	23,9%	0,9%	66,9%	
Σοβαρή διάρροια	0,9%	0,9%	2,4%	
Διάρροια που οδήγησε σε μείωση της δόσης του Ofen	0,9%	0,9%	16,0%	
Διάρροια που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του Ofen	0,3%	0,3%	5,7%	
SENSICIS				
Διάρροια	31,6%	1,0%	75,7%	
Σοβαρή διάρροια	1,0%	1,0%	4,2%	
Διάρροια που οδήγησε σε μείωση της δόσης του Ofen	1,0%	1,0%	22,2%	
Διάρροια που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του Ofen	0,3%	0,3%	6,9%	

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα: Στις μελέτες INPULSIS, αύξηση των ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 4.4) αναφέρθηκε σε 13,6% έναντι 2,6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Ofen και εκονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στη μελέτη INBUILD, αύξηση των ηπατικών ενζύμων αναφέρθηκε σε 22,6% έναντι 5,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Ofen και εκονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στη μελέτη SENSICIS, αύξηση των ηπατικών ενζύμων αναφέρθηκε σε 13,2% έναντι 3,1% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Ofen και εκονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων ήταν αναστρέψιμες και δεν σχετίζονται με κλινική εκδήλωση ηπατικής νόσου. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με ειδικούς πτυσσόμενους, συνιστάται μέτρο και προσαρμογή της δοσολογίας σε περίπτωση διάρροιας και αύξησης των ηπατικών ενζύμων, ανατρέξτε επηρεάστηκε παραγράφους 4.4 και 4.2, αντίστοιχα. **Ανοραξία:** Στις κλινικές μελέτες, η ανοραξία των ασθενών που εμφάνισαν ανοραξία ήταν ελαφρώς υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ofen ή συγκρίθηκε με την σκλήρυνση (Ofen 10,3% έναντι εκονικού φαρμάκου 7,8% για την INPULSIS, Ofen 11,1% έναντι εκονικού φαρμάκου 12,7% για την INBUILD, Ofen 11,1% έναντι εκονικού φαρμάκου 8,3% για τη SENSICIS). Η μη σοβαρή επίπτωση αντιπροσώπευε το πιο συχνά αναφερόμενο αιμορροϊκό συμβάν. Σοβαρά αιμορροϊκά συμβάντα εμφανιστήκαν σε χαμηλή συχνότητα στις 2 ομάδες θεραπείας (Ofen 1,3% έναντι εκονικού φαρμάκου 1,4% για την INPULSIS, Ofen 0,9% έναντι εκονικού φαρμάκου 1,5% για την INBUILD, Ofen 0,9% έναντι εκονικού φαρμάκου 0,7% για τη SENSICIS). Τα αιμορροϊκά συμβάντα ήταν κυκλοφορία στην αγορά συμπεριλαμβανομένων, αλλά και άλλων, του γαστρεντερικού, αναπνευστικού και κεντρικού νευρικού συστήματος, με συνότερο το γαστρεντερικό (βλ. παράγραφο 4.4). **Πρωτεϊνουρία:** Στις κλινικές μελέτες, η πρωτεϊνουρία των ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν πρωτεϊνουρία ήταν κλινική και συγκρίσιμη μεταξύ των σκλήρυνση (Ofen 0,8% έναντι εκονικού φαρμάκου 0,5% για την INPULSIS, Ofen 1,5% έναντι εκονικού φαρμάκου 1,8% για την INBUILD, Ofen 1,0% έναντι εκονικού φαρμάκου 0,0% για τη SENSICIS). Δεν αναφέρθηκε εμφάνιση συνδρόμου στις κλινικές δοκιμές. Πολύ λίγες περιπτώσεις τελευτήριου νεφρωτικού τύπου με ή χωρίς έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έχουν αναφερθεί στην κλινική δοκιμή στην αγορά. Τα ισολογικά ευρήματα σε μεμονωμένες περιπτώσεις είναι συμβατά με συμπτωματολογία κροσσώδη με ή χωρίς κροσσώδη θρόμβωση. Υποτροπή των συμπτωμάτων έχει παρατηρηθεί μετά τη διακοπή του Ofen, με υπολειμματική πρωτεϊνουρία σε ορισμένες περιπτώσεις. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά ή συμπτωμάτα νεφρωτικού συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.4). **Ανοραξία πτυσσόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η ανοραξία πτυσσόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Θα πρέπει να συνεκτιμηθεί η πιθανότητα της αδέσμευσης κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πτυσσόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Κολακός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380 / 337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.ed.gr>, Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: +357 22608669, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy, 4.9 Υποδοχολογία: Δεν υπάρχει ειδική οδότηση ή θεραπεία για την υποδοχολογία από Ofen. Δύο ασθενείς στο ολοκληρωμένο πρόγραμμα έλαβαν υποδοχολογία με ένα μέγιστο 600mg δύο φορές την ημέρα έως και οκτώ ημέρες. Οι παρατηρήσεις ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προαίμασφαλαίο του nintedanib, δηλ. αυξημένα ηπατικά ένζυμα και συμπτώματα από το γαστρεντερικό. Αμφότερα οι ασθενείς αναφέρθηκαν από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Στις δοκιμές INPULSIS, ένας ασθενής εκτέθηκε κατά λάθος σε μια δόση 600mg ημερησίως για ένα σύνολο 21 ημερών. Ένα μη σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (αναοραξία) εμφανίστηκε και επιλύθηκε κατά το διάστημα της χορήγησης λανθασμένης δόσης, χωρίς εκδήλωση άλλων ανεπιθύμητων συμβάντων. Στην περίπτωση υποδοχολογίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και γενικό υποστηρικτικό μέτρο να ξεκινήσει υπό κλινική επίβλεψη. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοδυναμική κατηγορία: Αντινεοπλασματικό φάρμακο, αναστάτης της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EX09. **Μηχανισμός δράσης:** Το nintedanib είναι ένα μικρό μόριο, αναστάτης της κινάσης της τυροσίνης συμπεριλαμβανομένων των υποδοχών του αυτιτικού παράγοντα που παρτάται από τα αμοινοαξια (PDGFR) α και β, του υποδοχέα του αυτιτικού παράγοντα των νωστών (FGFR) 1-3 και των VEGFR 1-3. Επιπρόσθετα, το nintedanib αναστέλλει τη κινάση Lck (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης ειδική για τα λεμφοκύτταρα), Lck (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης γλυ), Src (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης πρωτο-ογκογονίου Src) και CSF1R (υποδοχέα παράγοντα της διεγερτικής σπασμίου 1). Το nintedanib δραστηριοποιείται ανταγωνιστικά στη θέση πρόσδεσης της τριφωσφορικής αδενίνης (ATP) των κινάσεων και εμποδίζει τη ακολουθία ενδοκυτταρικής μεταφοράς σήματος, οι οποίες έχει καταδείξει ότι συμμετέχουν στην παθολογία της αναδιάρθρωσης του νευρικού ιστού στις δριμύνες πνευμονοπάθειες. **Φαρμακοκινητικές επιδράσεις:** Στις *in vitro* μελέτες με χρήση ανθρώπινων κυττάρων, το nintedanib έχει καταδείξει ότι αναστέλλει διαδικασίες που θεωρούνται ότι συμμετέχουν στην εκκίνηση της παθολογίας της ίνωσης, στην απελευθέρωση προ-νευρικών βλαστοκυττάρων από μονοκύτταρο του περιφερικού αίματος και πόληων των μακροφάγων σε αναλυτικό ενεργοποιημένο μαρμάρο. Το nintedanib έχει καταδείξει ότι αναστέλλει θεμελιώδεις διεργασίες των ίνων όργων, στον πληθυσμιασμό και τη μετακίνηση των μακροφάγων και στη μετατροπή στον ενεργό φαινότυπο των μονοβλαστών, καθώς και στην έκκριση της εξωκυτταρικής ουσίας. Σε μελέτες σε ζώα

Εικόνα 1: Μέση (SEM) παραρτηρούμενη μεταβολή της FVC από την αρχική τιμή (ml) στην πάροδο του χρόνου, μελέτες INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά



σε πολλαπλά μοντέλα IPF, SSC/SSc-ILD, αλκευζόμενης με ρευστοποιηθεί αρθρίτιδα (RA) και ίνωσης άλλων οργάνων, το nintedanib έχει δείξει αντι-φλεγμονώδη και αντι-νωτικές δράσεις στον πνεύμονα, στο δέρμα, στην καρδιά, στον νεφρό και στο ήπαρ. Το nintedanib δόσασε επίσης αγγειακή δράση. Μείωση των απόπειων των δερματικών μωροειδών ενδοθηλιακών κυττάρων και εξοσθένεσε την πνευμονική αγγειακή αναδιόρθωση μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, το πόκος των πνευμονικών αγγειακών τοιχωμάτων και το ποσοστό των απορρογμένων πνευμονικών αγγείων. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF): Η κλινική αποτελεσματικότητα του nintedanib έχει μελετηθεί σε ασθενείς με IPF σε δύο τυποποιημένες, δηλαδή τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III με παρανομισμένο σχεδιασμό (INPULSIS-1 (1199,32) και INPULSIS-2 (1199,34)). Οι ασθενείς με αρχική τιμή FVC < 50% της προβλεπόμενης ή με διακτικτική κανόνατα μονοδοσεία του άνθρακα (DLCO με διορθωμένη ως προς την αιμοσφαιρίνη) < 30% της προβλεπόμενης στην αρχική κατάσταση αποκλείστηκαν από τις δοκιμές. Οι ασθενείς τυποιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:2 σε θεραπεία με Ofen 150mg ή εικονικό φάρμακο δύο φορές την ημέρα για 52 εβδομάδες. Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της βίσης ζωτικής χωρητικότητας (FVC). Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η μεταβολή από την αρχική τιμή της συνολικής βαθμολογίας στο Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRQ) σε 52 εβδομάδες και ο χρόνος έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της IPF. Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC: Ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (σε ml) ήταν σημαντικά μειωμένος σε ασθενείς που λάμβαναν nintedanib σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν σταθερό σε αμφότερες τις δοκιμές. Βλ. Πίνακα 3 για μεμονωμένα και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης. Πίνακας 3: Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (ml) στη μελέτες INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα τους – ομάδα που έλαβε θεραπεία.

	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
INPULSIS-1		
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	204	309
Ρυθμός ¹ (SE) μείωσης σε 52 εβδομάδες	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Διαφορά ²		125,3
95% CI		(77,7, 172,8)
p-τιμή		<0,0001
INPULSIS-2		
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	219	329
Ρυθμός ¹ (SE) μείωσης σε 52 εβδομάδες	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Διαφορά ²		93,7
95% CI		(44,8, 142,7)
p-τιμή		0,0002
INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά		
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	423	638
Ρυθμός ¹ (SE) μείωσης σε 52 εβδομάδες	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Διαφορά ²		109,9
95% CI		(75,9, 144,0)
p-τιμή		<0,0001

¹ Υπολογιζόμενη με βάση ένα μοντέλο τυχαίου συντελεστή παλινδρόμησης (random coefficient regression model).
CI: διάστημα εμπιστοσύνης
Σε μια ανάλυση ευαισθησίας με την παραδοχή ότι σε ασθενείς με οποιαδήποτε δεδομένων την εβδομάδα 52 η έκπτωση της FVC μετά την τελευταία παρα-

τηρήσιμη τιμή θα ήταν η ίδια με όλων των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, η προσρομοσθείσα διαφορά στον ετήσιο ρυθμό έκπτωσης μεταξύ του nintedanib και του εικονικού φαρμάκου ήταν 113,9ml/έτος (95% CI 69,2, 158,5) στην INPULSIS-1 και 83,3ml/έτος (95% CI 37,6, 129,0) στην INPULSIS-2. Βλ. Εικόνα 1 για την πορεία της μεταβολής από την αρχική τιμή κατά τη διάρκεια του χρόνου σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας, με βάση τη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών INPULSIS-1 και INPULSIS-2. Ανάλυση ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC: Σε αμφότερες τις δοκιμές INPULSIS, το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC, που ορίζεται ως οι ασθενείς με απόλυτη έκπτωση στην προβλεπόμενη FVC > 4% μεγαλύτερη από 5% (ένος ουδός ενδεικτικής του αυξανόμενου κινδύνου θνησιμότητας στην IPF), ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα του nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε αναλύσεις με χρήση ενός αντιηχητικού ουδού 10%. Βλ. Πίνακα 4 για μεμονωμένα και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης. Πίνακας 4: Ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC σε 52 εβδομάδες στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία.

	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
INPULSIS-1		
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	204	309
Ουδός 5%		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC ¹	78 (38,2)	163 (52,8)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Λόγος πιθανοτήτων		1,85
95% CI		(1,28, 2,66)
p-τιμή ²		0,0010
Ουδός 10%		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC ¹	116 (56,9)	218 (70,6)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Λόγος πιθανοτήτων		1,91
95% CI		(1,32, 2,79)
p-τιμή ²		0,0007
INPULSIS-2		
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	219	329
Ουδός 5%		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC ¹	86 (39,3)	175 (53,2)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Λόγος πιθανοτήτων		1,79
95% CI		(1,26, 2,55)
p-τιμή ²		0,0011
Ουδός 10%		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC ¹	140 (63,9)	229 (69,6)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Λόγος πιθανοτήτων		1,29
95% CI		(0,89, 1,86)
p-τιμή ²		0,1833
INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά		
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	423	638
Ουδός 5%		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC ¹	164 (38,8)	338 (53,0)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Λόγος πιθανοτήτων		1,84
95% CI		(1,43, 2,36)
p-τιμή ²		<0,0001

Ουδός 10%
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC¹ 256 (60,5) 447 (70,1)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου
Λόγος πιθανοτήτων 1,58
95% CI (1,21, 2,05)
p-τιμή² <0,0007
¹ Ανταποκρινόμενοι ασθενείς είναι εκείνοι χωρίς απόλυτη έκπτωση μεγαλύτερη από 5% ή 10% στην προβλεπόμενη FVC %, ανάλογα με τον ουδό και με μια αξιολόγηση της FVC σε 52 εβδομάδες.
² Με βάση μια λογαριθμική παλινδρόμηση.
Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου ή 10% απόλυτη έκπτωση της προβλεπόμενης FVC % ή θάνατος: Σε αμφότερες τις δοκιμές INPULSIS, ο κίνδυνος εξέλιξης ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένος για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας του nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στη συγκεντρωτική ανάλυση, η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,60, δεικνύοντας μία μείωση κατά 40% στον κίνδυνο εξέλιξης για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας του nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Πίνακας 5: Συντότητα των ασθενών με $\geq 10\%$ απόλυτη έκπτωση στην προβλεπόμενη FVC % ή το θάνατο σε 52 εβδομάδες και του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία.

	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
INPULSIS-1		
Αριθμός σε κίνδυνο	204	309
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου¹		
p-τιμή ²		0,0001
Αναλογία κινδύνου ³		0,53
95% CI		(0,39, 0,72)
INPULSIS-2		
Αριθμός σε κίνδυνο	219	329
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	92 (42,0)	98 (29,8)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου¹		
p-τιμή ²		0,0054
Αναλογία κινδύνου ³		0,67
95% CI		(0,51, 0,89)
INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά		
Αριθμός σε κίνδυνο	423	638
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	175 (41,4)	173 (27,1)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου¹		
p-τιμή ²		<0,0001
Αναλογία κινδύνου ³		0,60
95% CI		(0,49, 0,74)
¹ Με βάση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν σε έως και 372 ημέρες (52 εβδομάδες + περιθώριο 7 ημερών).		
² Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test).		
³ Με βάση ένα μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.		
Μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία SGRQ την εβδομάδα 52: Στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών INPULSIS, οι αρχικές βαθμολογίες SGRQ ήταν 39,51 στην ομάδα του nintedanib και 39,58 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η υπολογιζόμενη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 52 στη συνολική βαθμολογία SGRQ ήταν μικρότερη στην ομάδα του nintedanib (3,55) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,96), με μία διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23, p=0,0923). Συνολικά, η επίδραση του nintedanib στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, όπως μετρήεται με τη συνολική βαθμολογία SGRQ, είναι μέτρια, υποδηλώνοντας μικρότερη επίδραση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Χρόνος έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της IPF: Στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών INPULSIS, ένας αριθμητικά χαμηλότερος κίνδυνος για την πρώτη οξεία παρόξυνση παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Βλ. Πίνακα 6 για μεμονωμένα και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης. Πίνακας 6: Ανάλυση της συντότητας των ασθενών με οξείες παρόξυνσεις της IPF σε 52 εβδομάδες και του χρόνου έως την πρώτη παρόξυνση με βάση τα αναφερόμενα από τον ερευνητή συμβάντα στις μελέτες INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία INPULSIS-1		
	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	204	309
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	19 (6,1)	11 (5,4)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου¹		
p-τιμή ²		0,6728
Αναλογία κινδύνου ³		1,15
95% CI		(0,54, 2,42)
INPULSIS-2		
Αριθμός σε κίνδυνο	219	329
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	21 (9,6)	12 (3,6)

Σύγκριση έναντι οικονομικού φαρμάκου¹

p-τιμή ²	0,0050
Αναλογία κινδύνου ³	0,38
95% CI	(0,19, 0,77)

INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκριτικά

	Οικονομικό φάρμακο	Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	423	638
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	32 (7,6)	31 (4,9)

Σύγκριση έναντι οικονομικού φαρμάκου¹

p-τιμή ²	0,0823
Αναλογία κινδύνου ³	0,64
95% CI	(0,39, 1,05)

¹ Με βάση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν σε έως και 372 ημέρες (52 εβδομάδες + περιθώριο 7 ημερών).

² Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test).

³ Με βάση ένα μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.

Σε μια προκαθορισμένη ανάλυση ευαισθησίας, η συνικότητα των ασθενών με τουλάχιστον 1 επιβεβαιωμένη παρόρση που εμφανίστηκε εντός 52 εβδομάδων ήταν χαμηλότερη στην ομάδα του nitrendipin (1,9% των ασθενών) σε σύγκριση με την ομάδα του οικονομικού φαρμάκου (5,7% των ασθενών). Η ανάλυση του χρόνου έως την εμφάνιση συμβάντος (time to event analysis) των επιβεβαιωμένων παρόρσεων με τη χρήση συγκριτικών δεδομένων έδειξε αναλογία κινδύνου (HR) 0,32 (95% CI 0,16, 0,65, p=0,0010). **Ανάλυση επιβίωσης:** Στην προκαθορισμένη συγκριτική ανάλυση των δεδομένων επιβίωσης στις μελέτες INPULSIS, η συνολική θνησιμότητα σε 52 εβδομάδες ήταν χαμηλότερη στην ομάδα του nitrendipin (5,5%) σε σύγκριση με την ομάδα του οικονομικού φαρμάκου (7,8%). Η ανάλυση του χρόνου έως το θάνατο κατέληξε σε μία αναλογία κινδύνου (HR) 0,70 (95% CI 0,43, 1,12, p=0,1399). Τα αποτελέσματα όλων των τελικών σημείων επιβίωσης (όπως η θνησιμότητα υπό θεραπεία και η θνησιμότητα από το αναπνευστικό) έδειξαν μία σταθερή αριθμητική διαφορά, ευνοϊκή για το nitrendipin.

Πίνακας 7: Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες σε 52 εβδομάδες στις μελέτες INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκριτικά δεδομένα - ομάδα που έλαβε θεραπεία INPULSIS-1

	Οικονομικό φάρμακο	Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	204	309
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)

Σύγκριση έναντι οικονομικού φαρμάκου¹

p-τιμή ²	0,2880
Αναλογία κινδύνου ³	0,63
95% CI	(0,29, 1,36)

INPULSIS-2

	Οικονομικό φάρμακο	Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	219	329
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	20 (9,1)	22 (6,7)

Σύγκριση έναντι οικονομικού φαρμάκου¹

p-τιμή ²	0,2995
Αναλογία κινδύνου ³	0,74
95% CI	(0,40, 1,35)

¹ Με βάση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν σε έως και 372 ημέρες (52 εβδομάδες + περιθώριο 7 ημερών).

² Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test).

³ Με βάση ένα μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.

Μικροχρόνια θεραπεία με Όφεν σε ασθενείς με IPF (INPULSIS-ON): Μια ανοικτή επισήμανση δοκιμή επέκτασης του Όφεν συμπεριέλαβε 734 ασθενείς με IPF. Ασθενείς οι οποίοι ολοκλήρωσαν την περίοδο θεραπείας 52 εβδομάδων σε μία δοκιμή INPULSIS έλαβαν θεραπεία με Όφεν ανοικτής επισήμανσης στη δοκιμή επέκτασης INPULSIS-ON. Ο διάμεσος χρόνος έκθεσης για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Όφεν και στις δύο δοκιμές INPULSIS και INPULSIS-ON ήταν 44,7 μήνες (εύρος 11,9–68,3). Τα διερευνητικά τελικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τον ετήσιο ρυθμό έκπτωσης της FVC σε διάστημα 192 εβδομάδων, ο οποίος ήταν -135,1 (5,8)ml/έτος σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και ήταν σύμφωνος με τον ετήσιο ρυθμό έκπτωσης της FVC σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Όφεν στις δοκιμές INPULSIS φάσης III (-113,6ml ανά έτος). Το προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων του Όφεν στην INPULSIS-ON ήταν σύμφωνο με εκείνο στις δοκιμές INPULSIS φάσης III. **Ασθενείς με IPF με προχωρημένη μείωση της πνευμονικής λειτουργίας (INSTAGE):** Η INSTAGE ήταν μια πολυκεντρική, πολυεθνική, προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων κλινική δοκιμή σε ασθενείς με IPF με προχωρημένη μείωση της πνευμονικής λειτουργίας (DLCO < 35% της προβλεπόμενης) για 24 εβδομάδες. 136 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Όφεν ως μονοθεραπεία. Το αποτέλεσμα του κύριου τελικού σημείου έδειξε μείωση της συνολικής βαθμολογίας στο Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRC)

κατό -0,77 μονάδες την εβδομάδα 12, με βάση την προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή. Μια post hoc σύγκριση κατέδειξε ότι η έκπτωση της FVC σε αυτούς τους ασθενείς ήταν σε συμφωνία με την έκπτωση της FVC σε ασθενείς με λιγότερο προχωρημένη νόσο και οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Όφεν στις δοκιμές INPULSIS φάσης III. Το προφίλ ασφαλείας και ανοχής του Όφεν σε ασθενείς με IPF με προχωρημένη μείωση της πνευμονικής λειτουργίας ήταν σε συμφωνία με εκείνο που παρατηρήθηκε στις δοκιμές INPULSIS φάσης III. **Επιπρόσθετα δεδομένα από τη δοκιμή INPULSIS-ON φάσης IV με Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα και προσεχική παρενδρόση:** Η ταυτόχρονη θεραπεία με nitrendipin και παρενδρόση έχει διερευνηθεί σε μία τυχαιοποιημένη δοκιμή διερεύνησης ανοικτής επισήμανσης του nitrendipin 150mg δύο φορές την ημέρα με προσεχική παρενδρόση (πιλοποιημένης σε 801mg τρεις φορές την ημέρα) σε σύγκριση με nitrendipin μόνο 150mg δύο φορές την ημέρα σε 105 τυχαιοποιημένους ασθενείς για 12 εβδομάδες. Το κύριο τελικό σημείο ήταν το ποσοστό ασθενών με ανεπιθύμητα συμβάντα του γαστρεντερικού από την έναρξη έως την εβδομάδα 12. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα του γαστρεντερικού ήταν συχνά και σε ανάρτηση με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφαλείας του κάθε φαρμάκου. Διάρροια, ναυτία και έμετος ήταν τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παρενδρόση επισήμανση στο nitrendipin έναντι λήψης θεραπείας μόνο με nitrendipin, αντίστοιχα. Η μέση (SE) απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στην FVC κατά την εβδομάδα 12 ήταν -13,3 (17,4)ml σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nitrendipin με επισήμανση παρενδρόση (n=48) συγκριτικά με -40,9 (31,4)ml σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με nitrendipin (n=44). Άλλες χρόνιες ινωτικές διμέσες πνευμονοπάθειες (ILDs) με προοδευτικό φαινόμενο: Η κλινική αποτελεσματικότητα του Όφεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με άλλες χρόνιες ινωτικές ILDs με προοδευτικό φαινόμενο σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με οικονομικό φάρμακο μελέτη φάσης III (INBUILD), ασθενείς με IPF δεν είναι συμπεριληφθεί. Ασθενείς με κλινική διάγνωση χρόνιας ινωτικής ILD εντάσσονται εάν είναι σημαντική ίνωση (ινωτικά στοιχεία πάνω από 10%) στην αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) και παρουσιάζουν κλινικά σημεία εξέλιξης (που ορίζονται ως έκπτωση της FVC > 10%, έκπτωση της FVC < 5% και < 10% με επιδεινωμένα συμπτώματα ή απεικονιστικά στοιχεία, ή επιδεινωμένα συμπτώματα και επιδεινωμένα απεικονιστικά στοιχεία, όλα εντός 24 μηνών πριν από τον προκαταρκτικό έλεγχο). Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν FVC μεγαλύτερη ή ίση με 45% της προβλεπόμενης και DLCO από 30% έως κάτω από 80% της προβλεπόμενης. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου παρά την αντιμετώπιση που θεωρούνται με βάση την κλινική πρακτική κατάλληλα για την ILD του ασθενούς. Ένα σύνολο 663 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε Όφεν 150mg bid είτε αντίστοιχο οικονομικό φάρμακο για τουλάχιστον 52 εβδομάδες. Η διάμεση έκθεση στο Όφεν κατά τη διάρκεια όλης της μελέτης ήταν 17,4 μήνες και η μέση έκθεση στο Όφεν κατά τη διάρκεια όλης της μελέτης ήταν 15,6 μήνες. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε βάσει του ινωτικού

πρότυπου στην HRCT, όπως αυτό εκτιμήθηκε από κεντρική επιτροπή. Τυχαιοποιήθηκαν 412 ασθενείς με HRCT με ινωτικό πρότυπο ινωτικό με συνθήκη διάχυση πνευμονίας (UIP) και 251 ασθενείς με άλλα ινωτικά πρότυπα στην HRCT. Στη μελέτη αυτή, υπήρξαν 2 συμπτωματοειδείς πληθυσμοί που καθορίστηκαν για τις αναλύσεις: όλοι οι ασθενείς (ο συνολικός πληθυσμός) και οι ασθενείς με HRCT με ομοιόμορφο με UIP ινωτικό πρότυπο. Οι ασθενείς με άλλα ινωτικά πρότυπα στην HRCT αντιπροσώπευαν τον συμπληρωματικό πληθυσμό. Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της βίαιης ζωτικής χωρητικότητας (FVC) (σε ml) σε διάστημα 52 εβδομάδων. Τα κύρια δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στα συνολικά βαθμολογία του King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) κατά την εβδομάδα 52, ο χρόνος έως την πρώτη οξεία παράρση της ILD ή τον θάνατο σε 52 εβδομάδες, και ο χρόνος έως τον θάνατο σε 52 εβδομάδες. Οι ασθενείς είχαν μέση (τυπική απόκλιση [SD, ελαχ.-επιχ.]) ηλικία 65,8 (9,8, 27-87) έτη και μέση FVC 69,0% της προβλεπόμενης (15,6, 42-137). Οι υποκειμενικές κλινικές διαγνώσεις ILD κατά ομάδες που αντιπροσώπευαν στη μελέτη, ήταν πνευμονοπάθεια εξ υπερέκθεσης (26,1%), αυτιοανόσες ILDs (25,6%), ιδιοπαθή εστιακή διάχυση πνευμονία (18,9%), ασπασμένη ιδιοπαθή διάχυση πνευμονία (17,2%) και άλλες ILDs (12,2%). Η μελέτη INBUILD δεν ήταν σχεδιασμένη ούτε είχε τη στατιστική ισχύ για να παρέχει δεδομένα όφους του nitrendipin σε ειδικές υποομάδες με βάση τη διάγνωση. Το αποτέλεσμα ήταν σταθερό στις υποομάδες με βάση τη διάγνωση της ILD. Η εμπειρία με το nitrendipin σε πολύ σπάνιες ILDs με εξελικτική πνευμονική ίνωση, είναι περιορισμένη. **Επίσης ρυθμός έκπτωσης της FVC:** Ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (σε ml) σε διάστημα 52 εβδομάδων μειώθηκε σημαντικά κατά 107,0ml σε ασθενείς που λάβαναν Όφεν συγκριτικά με τους ασθενείς που λάβαναν οικονομικό φάρμακο (πίνακας 8), το οποίο αντιστοιχεί σε σχετικό αποτέλεσμα της θεραπείας 57,0%.

Πίνακας 8: Επίσης ρυθμός έκπτωσης της FVC (ml) σε 52 εβδομάδες

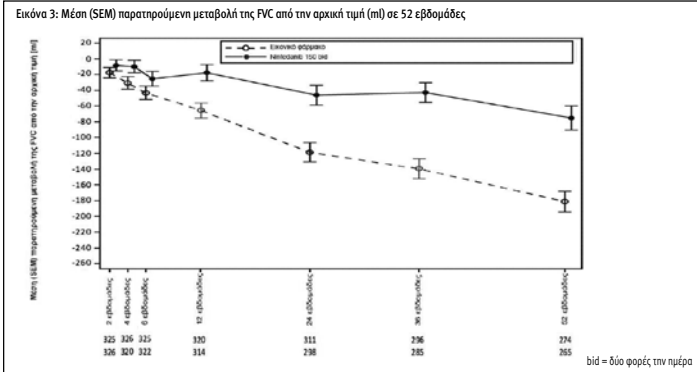
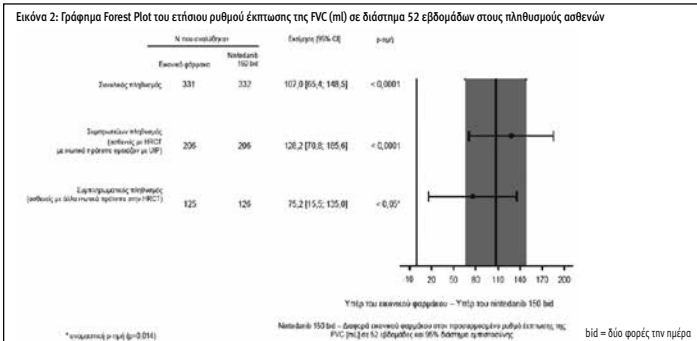
	Οικονομικό φάρμακο	Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	331	332
Ρυθμός (SE) έκπτωσης σε 52 εβδομάδες	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)

Σύγκριση έναντι οικονομικού φαρμάκου

Διαφορά ¹	107,0
95% CI	(65,4, 148,5)
τιμή p	< 0,0001

¹ Με βάση έναν τυκωίο συντελεστή παλινδρόμησης με σταθερές κατηγορίες επάρσεως της θεραπείας, πρότυπο στην HRCT, σταθερές ανοικτές επάρσεις του χρόνου, αρχική FVC [ml] και συμπεριλαμβανομένων των άλλων επάρσεων θεραπείας-χρόνου και αρχικής τιμής-χρόνου

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στον συμπληρωματικό πληθυσμό ασθενών με HRCT με ινωτικό πρότυπο ομοιόμορφο με UIP. Η δράση της θεραπείας ήταν αντίστοιχη και στον συμπληρωματικό πληθυσμό ασθενών με



άλλα ιατρικά πρότυπα στην ΗΡΤ (τιμή p αλληλεπίδρασης 0,2268) (Εικόνα 2). Τα αποτελέσματα της επίδρασης του Όφεν στην μείωση του επίσημου ρυθμού έκπτωσης της FVC επιβεβαιώθηκαν από όλες τις προκαθορισμένες αναλύσεις ευαισθησίας και αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στις προκαθορισμένες υποομάδες αποτελεσματικότητας: φύλο, ηλικιακή ομάδα, φύλο, αρχική FVC % της προβλεπόμενης και αρχική υποκειμένη κλινική διάγνωση ILD κατά ομάδες. Η Εικόνα 3 παρουσιάζει την εξέλιξη της μεταβολής στην FVC από την αρχική τιμή στην παρόδα του χρόνου στις ομάδες θεραπείας. Επιπλέον, ευνοϊκές επιδράσεις του Όφεν παρατηρήθηκαν στην προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στην FVC % της προβλεπόμενης την εβδομάδα 52. Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 52 στην FVC % της προβλεπόμενης ήταν χαμηλότερη στην ομάδα του Nitazeden (2,62%) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (-5,86%). Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 3,24 (95% CI: 2,09, 4,40, ονομαστική τιμή 0,0001). **Ανάλυση ασθενών που ανταποκρίθηκαν ως προς την FVC.** Το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν ως προς την FVC, οι οποίοι αρρώστησαν ως οι ασθενείς με σχετική έκπτωση της FVC % της προβλεπόμενης όχι μεγαλύτερη από 5%, ήταν υψηλότερο στην ομάδα του Όφεν σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στις αναλύσεις με τη χρήση του ορίου του 10% (Πίνακας 9).

Πίνακας 9: Ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν ως προς την FVC σε 52 εβδομάδες στην INBUILD

	Εικονικό φάρμακο	Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που αναλύθηκαν σε ανάλυση	331	332
Όριο 5%		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν ως προς την FVC ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Λόγος πιθανότητας ²		2,01
95% CI		(1,46, 2,76)
Ονομαστική τιμή p		<0,0001
Όριο 10%		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν ως προς την FVC ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Λόγος πιθανότητας ²		1,42
95% CI		(1,04, 1,94)
Ονομαστική τιμή p		0,0268

¹ Ανταποκρίθηκαν ασθενείς είναι εκείνοι χωρίς σχετική έκπτωση μεγαλύτερη από 5% ή μεγαλύτερη από 10% στην FVC % της προβλεπόμενης, ανάλογα με το όριο και με εκτίμηση της FVC στις 52 εβδομάδες (οι ασθενείς με έλλειψη δεδομένων την εβδομάδα 52 θεωρήθηκαν ως μη ανταποκρίθηκαν).

² Με βάση ένα μοντέλο λογαριθμικής πιθανότητας με συνεκτική συμμεταβλητή αρχικής FVC % της προβλεπόμενης και διαδικασίας συμμεταβλητή πρότυπου ΗΡΤ.

Χρόνος έως την πρώτη οξεία παρόρση της ILD ή του θανάτου: Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον ένα συμβάν πρώτης οξείας παρόρσης της ILD ή θανάτου ήταν 13,9% στην ομάδα του Όφεν και 19,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,67 (95% CI: 0,46, 0,98, ονομαστική τιμή $p=0,0387$), υποδηλώνοντας μία μείωση κατά 33% του κινδύνου πρώτης οξείας παρόρσης της ILD ή θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν Όφεν σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Εικόνα 4). **Ανάλυση επιβιώσης:** Ο κίνδυνος θανάτου ήταν χαμηλότερος στην ομάδα του Όφεν σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,78 (95% CI: 0,50, 1,21, ονομαστική τιμή $p=0,2594$), υποδηλώνοντας μία μείωση κατά 22% στον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν Όφεν σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. **Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου (>10% απόλυτη έκπτωση της FVC % της προβλεπόμενης) ή του θανάτου:** Στη μελέτη INBUILD, ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου (>10% απόλυτη έκπτωση της FVC % της προβλεπόμενης) ή θανάτου μειώθηκε στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Όφεν. Το ποσοστό των ασθενών με συμβάν ήταν 40,4% στην ομάδα του Όφεν και 54,7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,66 (95% CI: 0,53, 0,83, $p=0,0003$), υποδηλώνοντας μία μείωση κατά 34% του κινδύνου εξέλιξης της νόσου (>10% απόλυτη έκπτωση της FVC % της προβλεπόμενης) ή θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν Όφεν σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. **Ποιότητα ζωής:** Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία K-BUILD την εβδομάδα 52 ήταν -0,79 μονάδες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και 0,55 στην ομάδα του Όφεν. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 1,34 (95% CI: -0,31, 2,98, ονομαστική τιμή $p=0,1115$). Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία του τομέα συμπτωμάτων δύσπνοιας του ερωτηματολογίου Living with pulmonary fibrosis (L-PF) την εβδομάδα 52 ήταν 4,28 στην ομάδα του Όφεν σε σύγκριση με 7,81 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων υπέρ του Όφεν ήταν -3,53 (95% CI: -6,14, -0,92, ονομαστική τιμή $p=0,0081$). Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία του τομέα συμπτωμάτων βήχα του ερωτηματολογίου L-PF την εβδομάδα 52 ήταν -1,84 στην ομάδα του Όφεν σε σύγκριση με 4,25 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων υπέρ του Όφεν ήταν -6,09 (95% CI: -9,65, -2,53, ονομαστική τιμή $p=0,0008$). **Διάμεση πνευμονοπάθεια ακτινογραφικά με συστημική σκληρυνση (SSc-ILD):** Η κλινική αποτελεσματικότητα του Όφεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με SSc-ILD σε μία διπλή τυφλή, τυχαία, ελεγχόμενη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III (SENSCIS). Οι ασθενείς διαγνώθηκαν με SSc-ILD βάσει των κριτηρίων ταξινόμησης για SSc του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας / της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά του Ρευματισμού (American College of Rheumatology /

European League Against Rheumatism) το 2013 και μία υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) θώρακος που είχε διενεργηθεί εντός των προηγούμενων 12 μηνών. Ένα σύνολο 580 ασθενών με υπολογιστική τομογραφία σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε Όφεν 150mg bid είτε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για τουλάχιστον 52 εβδομάδες, από τους οποίους 576 ασθενείς έλαβαν θεραπεία. Η τυχαία επίσημη στρατολογήθηκε βάσει εντοπισμού ανωμαλιών θώρακα της τομογραφίας (ATA). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρέχονταν στην τυχαία επίσημη θεραπεία της μελέτης για έως 100 εβδομάδες (βίαια έκθεση στο Όφεν 15,4 μνες, μέση έκθεση στο Όφεν 14,5 μνες). Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο επίσημος ρυθμός έκπτωσης της FVC σε 52 εβδομάδες. Τα βασικά δεδομένα τελικού σημείου ήταν η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στην προσαρμοσμένη Βαθμολογία Δέρματος κατά Rodnan (mRSS) την εβδομάδα 52 και η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία στο Αναμενόμενο Ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRQ) την εβδομάδα 52. Στον συνολικό πληθυσμό, 75,2% των ασθενών ήταν γυναίκες. Η μέση (τυπική απόκλιση [SD, ελάχ.-μέγ.]) ηλικία ήταν 54,0 (12,2, 20-79) έτη. Συνολικά, 51,9% των ασθενών είχαν διάδικτυ θεραπευτική συστηματική αγωγή (SSc) και 48,1% είχαν περιορισμένη δερματική SSc. Ο μέσος (SD) χρόνος από την πρώτη εκδήλωση ενός συμπτώματος με Raynaud ήταν 3,49 (1,7) έτη. Κατά την έναρξη, 49,0% των ασθενών ελάμβαναν σταθερή θεραπεία με μικροφονολίπιδ (46,5% μικροφονολίπιδ μονοθερ, 1,9% μικροφονολίπιδ νάτριο, 0,5% μικροφονολίπιδ οξύ). Το προφίλ ασφαλείας σε ασθενείς με ή χωρίς υπολογιστική κατά την έναρξη ήταν ομοιόμορφο. **Επίσημο ρυθμός έκπτωσης της FVC:** Ο επίσημος ρυθμός έκπτωσης της FVC (ml) σε διάστημα 52 εβδομάδων μειώθηκε σημαντικά κατά 41,0ml σε ασθενείς που λάμβαναν Όφεν σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (Πίνακας 10), το οποίο αντιστοιχεί σε σχετική αποτελεσματικότητα 43,8%.

Πίνακας 10: Επίσημος ρυθμός έκπτωσης της FVC (ml) σε διάστημα 52 εβδομάδων

	Εικονικό φάρμακο	Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που αναλύθηκαν	288	287
Ρυθμός ¹ (SE) έκπτωσης σε 52 εβδομάδες	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Διαφορά ¹		41,0
95% CI		(29,79,0)
τιμή p		<0,05

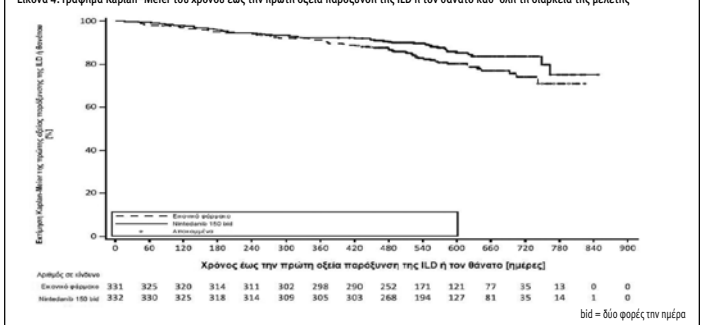
¹ Με βάση έναν τυχαίο συντελεστή πιθανότητας με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις της θεραπείας, εντοπισμού ATA, φύλο, σταθερές συνεκτικές επιδράσεις του χρόνου, αρχική FVC (ml), ηλικία, ύψος και συμπεριλαμβανόμενων των αλληλεπιδράσεων θεραπείας-χρόνου και αρχικής ηλικίας-χρόνου. Η τυχαία επίσημη στρατολογήθηκε για το ειδικό ανά ασθενή σημείο τομής και του χρόνου. Τα αποτελέσματα μεταξύ των ασθενών υπολογιστικής τομογραφίας με ένα μη δομημένο πίνακα μεταβλητότητας συμμεταβλητότητας. Η μέση τιμή διάμεσης διάγνωσης μονοτοπισμένης μέσης πίνακα μεταβλητότητας συμμεταβλητότητας αντιστοιχούν μεταβλητότητας. Η επίδραση του Όφεν στην μείωση του επίσημου ρυθμού έκπτωσης της FVC ήταν παρόμοια σε όλες τις προκαθορισμένες αναλύσεις ευαισθησίας (π.χ. κατά ηλικία, φύλο και χρήση μικροφονολίπιδ). Επιπρόσθετα, παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε άλλα τελικά σημεία πνευμονικής λειτουργίας, π.χ. απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή της FVC σε ml την εβδομάδα 52 (Εικόνα 5 και Πίνακας 11) και ρυθμός έκπτωσης της FVC σε % επί της προβλεπόμενης σε διάστημα 52 εβδομάδων (Πίνακας 12), παρέχοντας περαιτέρω επιβεβαίωση της δράσης του Όφεν στην επιβράδυνση της εξέλιξης της SSc-ILD. Επιπλέον, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα του Όφεν είχαν απόλυτη έκπτωση της FVC > 5% της προβλεπόμενης (20,6% στην ομάδα του Όφεν έναντι 28,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, OR=0,65, $p=0,0287$). Η σχετική έκπτωση της FVC σε ml > 10% ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων (16,7% στην ομάδα του Όφεν έναντι 18,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, OR=0,91, $p=0,6842$). Σε αυτές τις αναλύσεις, οι τιμές FVC που έλειπαν την εβδομάδα 52 υπολογίστηκαν βάσει της χειρότερης τιμής του ασθενούς κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Μία δευτερευτική ανάλυση δεδομένων έως 100 εβδομάδες (μέγιστη διάρκεια θεραπείας στη SENSCIS) έδειξε ότι η δράση του Όφεν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ως προς την επιβράδυνση της εξέλιξης της SSc-ILD παρέμεινε και πέρα από τις 52 εβδομάδες.

Πίνακας 11: Απόλυτη μεταβολή της FVC από την αρχική τιμή (ml) την εβδομάδα 52

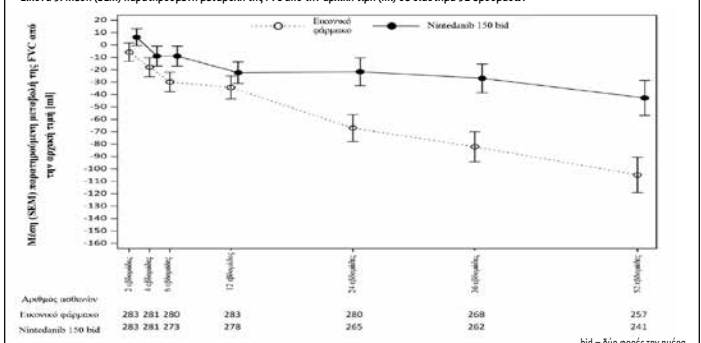
	Εικονικό φάρμακο	Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που αναλύθηκαν	288	288
Μέση (SD) τιμή στην αρχική κατάσταση	2.541,0 (815,5)	2.458,5 (735,9)
Μέση (SE) μεταβολή από την αρχική κατάσταση την εβδομάδα 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Μέση τιμή ¹		46,4
95% CI		(8,1, 84,7)
τιμή p		<0,05

¹ Με βάση το Μικτό Μοντέλο για Επαναλαμβανόμενες Μετρήσεις (MMRM), με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις εντοπισμού ATA, επίσκεψης, αλληλεπιδράσεις θεραπείας-επίσκεψης, αλληλεπιδράσεις αρχικής κατάστασης-επίσκεψης, ηλικίας, φύλου και ύψους. Η επίσκεψη ήταν η επαναλαμβανόμενη μέτρηση. Τα αποτελέσματα μεταξύ των ασθενών μοντελοποιήθηκαν μέσω ενός μη δομημένου πίνακα διασποράς-αντιβαστατών. Η προσαρμοσμένη μέση τιμή βασίστηκε σε όλους τους αναλυόμενους ασθενείς στο μοντέλο (δεν μόνο ασθενείς με αρχική τιμή και μέτρηση την εβδομάδα 52).

Εικόνα 4: Γράφημα Kaplan-Meier του χρόνου έως την πρώτη οξεία παρόρση της ILD ή του θανάτου καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης



Εικόνα 5: Μέση (SEM) παρατηρούμενη μεταβολή της FVC από την αρχική τιμή (ml) σε διάστημα 52 εβδομάδων



Πίνακας 12: Επίσης ρυθμός έκπτωσης της FVC (% της προβλεπόμενης) σε διάστημα 52 εβδομάδων

	Εκινωκό φάρμακο	Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που αναλύθηκαν	288	287
Ρυθμός (SE) έκπτωσης σε 52 εβδομάδες	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Σύγκριση έναντι εκινωκού φαρμάκου		
Διαφορά ¹	1,15	
95% CI	(0,09, 2,21)	
πίμρ	0,05	

¹ Με βάση έναν τυαίο συντελεστή πιθανότητας με σταθερές συγκεντρώσεις επιδόσεις της θεραπείας, εντασιμός ΑΠ, σταθερές συγκεντρώσεις επιδόσεις του χρόνου, αρχική FVC (% προβλ.) και συμπεριλαμβανόμενων των αλληλεπιδράσεων θεραπευτικών και αρχικής τιμής FVC. Η τυαία επίδραση συμπεριλήφθηκε για το ειδικό ανά ασθενή σημείο τομής και τον χρόνο. Το σφάλμα ενός του ασθενή μοντελοποιήθηκαν μέσω ενός μη δομημένου πίνακα διασποράς-συνδιασποράς.

Η ενδοαμική διάχυση γίνεται συστηματικά μέσω ενός πίνακα μεταβολιτών-συμμεταβολιτών ανασυνών μεταβολιτών.

Μεταβολή από την αρχική τιμή στην τροποποιημένη Βαθμολογία Δέμερτας κατά Roshan (mRSS) την εβδομάδα 52: Η προορισμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη Βαθμολογία mRSS την εβδομάδα 52 ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας του Όφεν (2,17 (95% CI -2,69, -1,65)) και της ομάδας του εκινωκού φαρμάκου (1,96 (95% CI -2,48, -1,45)). Η προορισμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν -0,21 (95% CI -0,94, 0,53; $p = 0,5785$). **Μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία στο Ανωματικό Ερωτηματολόγιο του St. George (SGRQ) την εβδομάδα 52:** Η προορισμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία SGRQ την εβδομάδα 52 ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας του Όφεν (0,81 (95% CI -0,92, 2,55)) και της ομάδας του εκινωκού φαρμάκου (0,88 (95% CI -2,58, 0,82)). Η προορισμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 1,69 (95% CI -0,73, 4,12; $p = 0,1711$). **Ανάλυση επιπτώσεων:** Η θνησιμότητα κατά τη διάρκεια όλων της μελέτης ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας του Όφεν ($N = 10$, 3,5%) και της ομάδας του εκινωκού φαρμάκου ($N = 9$, 3,1%). Από την ανάλυση του χρόνου έως θάνατο κατά τη διάρκεια όλων της μελέτης προέκυψε HR 1,16 (95% CI 0,47, 2,84; $p = 0,7523$). **Κατάσταση:** Σε μία ειδική μελέτη σε ασθενείς με νεφροτακτική κίρρωση, οι μετρήσεις Q1/Q2 καρδιογράφων και έδειξαν ότι μία εφάπαξ από του στόματος δόση 200mg nintedanib, καθώς και πολλαπλές από του στόματος δόσεις 200mg nintedanib που χορηγήθηκαν δύο φορές την ημέρα για 15 ημέρες δεν παρέτεσαν το διάστημα Q1/Q2. **Παθολογική Πληθυσμός:** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων είχε δώσει απαλογή από την υποκείμενη υποβλήσιμη των αποτελεσμάτων των μελετών με το Όφεν σε όλους τους υποκατηγορίες του παθολογικού πληθυσμού στην IPF (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παθολογική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Απορρόφηση: Το nintedanib έφτασε τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος περίπου 2-4 ώρες μετά την απόσταση χορήγησης και καλύφθηκε βολικά ζελατίνης κάτω από συνθήκες πηκτής (εύρος 0,8-5,4 ώρες). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας δόσης 100mg ήταν 4,6% (90% CI: 3,615-6,078) σε υγιείς εθελοντές. Η απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητα μειώνονται από επιδόσεις των μεταφορών και σημαντική μεταβολοποίηση πρωτεΐνης διόδοι. Η αναλογία τιμής δόσης καταδείχθηκε ότι την αύξηση της έκδοσης στο nintedanib (εύρος δόσης 50-150mg για ασθενείς που πήραν 100-300mg δύο φορές την ημέρα). Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν εντός μιας εβδομάδας χορήγησης το απόγερα. Μετά από την πρόληψη τριπλής η έκθεση από nintedanib αυξήθηκε κατά 20% περίπου σε σύγκριση με τη χορήγηση σε συνθήκες νηστείας (C₁-95,3-152,5%) και υπήρξε καθυστέρηση της απορρόφησης (διάστημα Tmax σε νηστεία: 2,00 ώρες, σε σίτιση: 3,98 ώρες). **Κατανάλωση:** Το nintedanib ακολουθεί τυπικά αντανάκαση θραυστικής κατανάλωσης. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση, παρατηρήθηκε υψηλός όγκος κατανομής (V_{ss}: 1.050 L, 45,0% gCV). Η *in vitro* πρωτεϊνική δέσμευση του nintedanib στο ανθρώπινο πλάσμα ήταν υψηλή, με κλάσμα δέσμευσης 97,8%. Η αλβουμίνη του ορού θεωρείται ως η μελέτη πρωτεΐνη δέσμευσης. Το nintedanib διασπάζεται κατά κύριο λόγο με τη βοήθεια με αναλογία μίγματος προς πλάσμα 0,869. **Βιοσυνομισησιμότητα:** Η κύρια μεταβολική αντίδραση για το nintedanib είναι η υδρολυτική διάσπαση από εστεράσης που οδηγεί στο τμήμα ελεύθερου οξέος BIBF 1202. Το BIBF 1202 υφίσταται κατόπιν γλυκοσυνομισησιμότητας (UGT), από UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 και UGT 1A10 σε BIBF 1202 γλυκοσυνομισησιμότητα. Μόνο ένας μικρός βαθμός της βιομεταβολής του nintedanib απομακρύνεται από το CYP, με το CYP 3A4 να είναι το κύριο ενζύμιο που συμμετέχει. Ο μεζάν ενδραχόμενος από το CYP μεταβολίτης δεν ήταν δυνατόν να ανιχνευθεί στο πλάσμα στη μελέτη ADME στον άνθρωπο. *In vitro*, ο εξαρτώμενος από το CYP μεταβολίτης ενυδατώνεται για περίπου το 5% σε σύγκριση με περίπου 25% της διάσπασης του στερεό. Κανένα εν το nintedanib, BIBF 1202 και BIBF 1202 γλυκοσυνομισησιμότητα δεν ανιχνεύθηκαν ούτε προέκυλεσαν εσπομωγή των ενζύμων CYP σε προκλινικές μελέτες. Επομένως, αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων μεταξύ του nintedanib και των υποστηρικτών του CYP, των αναστατών του CYP ή των επαγωγών του CYP δεν αναμένονται. **Αποβολή:** Η ολική κάθαρση πλάσματος μετά την ενδοφλέβια έγχυση ήταν υψηλή (CL: 1.390ml/min, 28,8% gCV). Η απέκκριση από το σώμα αμετάβλητη θραυστική ουσία εντός 48 ωρών ήταν περίπου το 0,05% της δόσης (31,5% gCV) μετά την απόσταση χορήγησης και περίπου το 1,4% της δόσης (24,2% gCV) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Η νεφρική κάθαρση ήταν 20ml/min (32,6% gCV). Η κύρια οδός αποβολής της οξείζωσης με το φάρμακο ροδιενέργειας μετά την απόσταση χορήγησης [¹⁴C] nintedanib ήταν μέσω κοπιακής απέκκρισης/απέκκρισης με το κόπρανα (93,4% της δόσης, 2,61% gCV). Η συμβολή της νεφρικής

απέκκρισης στην ολική κάθαρση ήταν μικρή (0,649% της δόσης, 26,3% gCV). Η συνολική ανάκτηση θεωρήθηκε πλήρης (περίπου 90%) εντός 4 ημερών από τη χορήγηση. Οι νεφρικές ροές ημίσειας ζωής του nintedanib ήταν μεταξύ 10 και 15 ωρών (gCV περίπου 50%). **Γρομωστικότητα/μυογρομωστικότητα:** Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) του nintedanib μπορεί να θεωρηθεί γραμμική σε σχέση με το χρόνο (δηλ. από τα δεδομένα εφάπαξ δόσης μπορούν να εξαχθούν τα δεδομένα πολλαπλών δόσεων). Η συσχέτιση μεταξύ από πολλών χορηγήσεων ήταν 1,04 φορές για τη C_{max} και 1,38 φορές για την AUC₀₋₂₄. Οι καλύτερες συγκεντρώσεις του nintedanib παρέχονται σταθερές για πάνω από ένα χρόνο. **Μεταφορά:** Το nintedanib είναι ένα υπόστρωμα της P-gp. Για το δυναμικό αλληλεπίδρασης του nintedanib με αυτόν τον μεταφορέα, βλ. παράγραφο 4.5. Το nintedanib καταδείχθηκε ότι δεν είναι υποστρώμα ή αναστατών των OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ή MRP-2 *in vitro*. Το nintedanib δεν ήταν επίσης υποστρώμα του BCRP. Μόνο ένα ασθενές δυναμικό αναστολής στους OCT-1, BCRP και P-gp παρατηρήθηκε *in vitro* που θεωρείται μικρή κλινική σημασία. Το ίδιο ισχύει για τη νιττανίδη ως υποστρώμα του OCT-1. **Ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ειδικούς πληθυσμούς:** Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του nintedanib ήταν παρόμοιες σε υγιείς εθελοντές, ασθενείς με IPF, ασθενείς με άλλες χρόνιες πνευμονικές ILD με προοριστικό φαινόμενο, ασθενείς με SSc-ILD και ασθενείς με κάρδια. Με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικού πληθυσμού (PopPK) σε ασθενείς με IPF και μη μικροκυτταρικό κάρδιο του πνεύμονα (MMK) (N=1-191) και περιγραφές διερευνητικές, η έκθεση στο nintedanib δεν εμπροσέτασε από το φάσμα (διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος), τον ήπιου και μέτρια νεφρική διαλυσιμότητα (υπολογισμένη με βάση τον καθαρό κρεατίνη, την κατανομή αλκοόλ ή το γονότυπο της P-gp). Ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού (PopPK) έδειξε μέτριες επιδόσεις στην έκθεση σε nintedanib ανάλογα με την ηλικία, το σωματικό βάρος και τη φυλή (βλ. παρακάτω). Με βάση την υψηλή διάχυση της έκθεσης μεταξύ των στήμων που παρατηρήθηκε, αυτές οι μέτριες επιδόσεις δεν θεωρήθηκαν κλινικά σχετικές (βλ. παράγραφο 4.4). **Ηλικία:** Η έκθεση στο nintedanib αυξήθηκε γραμμικά με την ηλικία. Η AUC₀₋₂₄ σε μείωση κατά 16% για έναν ασθενή ηλικίας 45 ετών και αυξήθηκε κατά 13% για έναν ασθενή ηλικίας 76 ετών σχετικά με έναν ασθενή με τη διάμεση ηλικία των 62 ετών. Το ηλικιακό εύρος που καλύφθηκε από την ανάλυση ήταν από 29 έως 85 ετών. Περίπου το 5% του πληθυσμού ήταν ηλικίας άνω των 75 ετών. Με βάση το μοντέλο φαρμακοκινητικού πληθυσμού (PopPK), παρατηρήθηκε μείωση στην έκθεση στο nintedanib περίπου 20-25% σε ασθενείς ηλικίας > 75 ετών σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. **Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε παιδιατρικό πληθυσμό, ζώματα βάρος:** Παρατηρήθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ του σωματικού βάρους και της έκθεσης στο nintedanib. Η AUC₀₋₂₄ αυξήθηκε κατά 25% για έναν ασθενή 50kg (5' εκατοστήμορφο) και μειώθηκε κατά 19% για έναν ασθενή 100kg (95' εκατοστήμορφο) σχετικά με έναν ασθενή με το διάμεσο βάρος των 71,5kg. **Φυλή:** Η μέση έκθεση του πληθυσμού σε nintedanib ήταν κατά 33-50% υψηλότερη σε Κινέζους, Ταϊβανέζους και Ινδούς ασθενείς και κατά 16% υψηλότερη σε Ιάπωνες ασθενείς εντός των ηλικιών 16-22% χαμηλότερη σε Κορέατες σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος). Το δεδομένο από μόνον ασθενείς ήταν πολύ περιορισμένο αλλά στο ίδιο εύρος όπως και για τους Καυκάσιους. **Ηπατική διαθεσιμότητα:** Σε μία ειδική μελέτη εφάπαξ δόσης φάση 1 και σε σύγκριση με υγιή άτομα, η έκθεση στο nintedanib βρέθηκε της C_{max} και της AUC₀₋₂₄ ήταν 75% υψηλότερη σε εθελοντές με ήπιη παθολογία του ήπατος (Child Pugh A, 90% CI 1,3-3 για τη C_{max} και 1,2-3,8 για την AUC₀₋₂₄, αντίστοιχα). Σε εθελοντές με μέτρια παθολογία του ήπατος (Child Pugh B), η έκθεση ήταν 7,6 φορές υψηλότερη βάσει της C_{max} (90% CI 4,4-13,2) και 8,7 φορές υψηλότερη (90% CI 5,7-13,1) βάσει της AUC₀₋₂₄, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Άτομα με σοβαρή παθολογία του ήπατος (Child Pugh C) δεν έχουν μελετηθεί. **Ταυτόχρονη θεραπεία με πρεπρονιόλη:** Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συγκοπή στην έκθεση με πρεπρονιόλη διερευνητικές σε ασθενείς με IPF. Η ομάδα 1 έλαβε μία εφάπαξ δόση 150mg nintedanib πριν και μετά την τιτλοποίηση της δόσης προς τα πάνω στο 801mg πρεπρονιόλης τρεις φορές την ημέρα σε σταθερή κατάσταση (N=20 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία). Η ομάδα 2 έλαβε θεραπεία σταθερής κατάστασης 801mg πρεπρονιόλης τρεις φορές την ημέρα και είχε καθορισμό του ΦΚ προφίλ πριν και μετά από τουλάχιστον 7 ημέρες αποσυνομισησιμότητας με 150mg nintedanib δύο φορές την ημέρα (N=17 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία). Στην ομάδα 1, οι προορισμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 95% (57% - 151%) και 96% (70% - 131%) για C_{max} και AUC₀₋₂₄ του nintedanib, αντίστοιχα (n=12 για ενδοστατική συγκοπή). Στην ομάδα 2, οι προορισμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% CI) ήταν 97% (86% - 110%) και 95% (86% - 106%) για C_{max} και AUC₀₋₂₄ της πρεπρονιόλης, αντίστοιχα (n=12 για ενδοστατική συγκοπή). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, δεν υπάρχουν ενδείξεις φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων μεταξύ του nintedanib και της πρεπρονιόλης όταν χορηγούνται σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 4.4). **Ταυτόχρονη θεραπεία με μοσεστανίλη:** Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συγκοπή στην έκθεση με μοσεστανίλη διερευνητικές σε υγιείς εθελοντές. Το άτομο έλαβαν μία εφάπαξ δόση 150mg Όφεν πριν και μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 125mg μοσεστανίλης δύο φορές την ημέρα σε σταθερή κατάσταση. Οι προορισμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 103% (86% - 124%) και 99% (91% - 107%) για C_{max} και AUC₀₋₂₄ του nintedanib, αντίστοιχα (n=13), υποδηλώνοντας ότι η συγκοπή στην έκθεση με μοσεστανίλη δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική του nintedanib. **Ταυτόχρονη θεραπεία με από του στόματος ορμονικά ανασταλτικά:** Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συγκοπή σε SSc-ILD έλαβαν μία εφάπαξ δόση συνδυασμού 30 mg αβιλουστραδίου και 150 mg λεβοנוρστερέλης πριν και μετά τη χορήγηση δόσης 150mg nintedanib δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 10 ημερών. Οι

προορισμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 117% (108% - 127%, C_{max}) και 101% (93% - 111%, AUC₀₋₂₄) για την αβιλουστραδίου και 101% (90% - 113%, C_{max}) και 96% (91% - 102%, AUC₀₋₂₄) για τη λεβονορστερέλη, αντίστοιχα (n=15), υποδεικνύοντας ότι η συγκοπή στην έκθεση στο nintedanib δεν είχε οξεία επίδραση στην έκθεση πλάσματος της αβιλουστραδίου και της λεβονορστερέλης. **Σεξά εξαρτημένη-αναρτησιμότητα:** Οι αναλύσεις έκθεσης-αναρτησιμότητας ασθενών με IPF και άλλες χρόνιες πνευμονικές ILDs με προοριστικό φαινόμενο έδειξαν ασθενή σχέση μεταξύ της έκθεσης nintedanib από πλάσμα και αυξήσεων του ALI και/ή AST. Η πραγματική χορηγούμενη δόση θα μπορούσε να αποτελεί καλύτερο προγνωστικό παράγοντα για τον κίνδυνο εμφάνισης διάρροιας αποσπαστικής βραχυπρόθεσμης, ακόμα και εάν η έκθεση στο πλάσμα ως καθοριστικός παράγοντας κινδύνου δεν ήταν θύρα για αποκλειστές (βλ. παράγραφο 4.4). **5.3 Προκλινικά δεδομένα για τον ανθρώπινο:** **Γενική τοξικολογία:** Μελέτες-εξοκτάσεις εφάπαξ δόσης σε αρουραίους και ποικιλία υποεικονικών χαμηλού δυναμικού έδειξαν τοξικότητα του nintedanib. Σε τοξικολογικές μελέτες επανοβλαβόμενων δόσεων σε αρουραίους, οι ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πύκνωση επιφανειακών πλακών, αλοουσιώδεις κοιλότητες) οξείζονται κυρίως με το μηχανισμό δράσης (π.χ. αναστολή του VEGFR-2) του nintedanib. Αυτές οι αλλαγές είναι γνωστές από άλλους αναστολείς του VEGFR-2 και με βάση τα θεωρητικά αποτελέσματα της κλίσης, αυτές των φαρμάκων (class effects). Διάφορα και έμετος που συνδυάζονται από μείωση κατανομή τροφής και αμείωση σωματικού βάρους παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε μη πρωτόκτομα. Δεν υπήρξαν ενδείξεις αύξησης των πτυκτικών ενζύμων σε αρουραίους, σκύλους και πνεύμονες σπονδυλιτών. Ημεις αυξημένες των πτυκτικών ενζύμων, οι οποίες δεν οφείλονται σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διάρροια, παρατηρήθηκαν μόνο σε ασθενείς πλάσματος. **Αναπαραγωγικά τοξικά:** Σε αρουραίους, η εμβρυϊκή θνησιμότητα και οι τεταρτογενείς επιδόσεις παρατηρήθηκαν με επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από τα μέγιστα αντιστοιχούν δόση για τον άνθρωπο (MRHD) των 150mg δύο φορές την ημέρα. Παρατηρήθηκε επίσης επάρκεια στην ανάπτυξη του ορόνιου σκελετού και την ανάπτυξη των μεγάλων αρτηριών σε υποπεριτονεϊκά επίπεδα έκθεσης. Σε κουνέλια, η εμβρυϊκή θνησιμότητα και οι τεταρτογενείς επιδόσεις παρατηρήθηκαν με μία έκθεση περίπου 3 φορές υψηλότερη από τα μέγιστα αντιστοιχούν δόση για τον άνθρωπο (MRHD) αλλά αμείωτες επιδόσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη του ορόνιου σκελετού και της καρδιάς παρατηρήθηκαν ήδη με μία έκθεση χαμηλότερη από αυτήν στην MRHD των 150mg δύο φορές την ημέρα. Σε μαμμάτια προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, οι επιδόσεις στην προ- και μεταγεννητική ανάπτυξη παρατηρήθηκαν με μία έκθεση χαμηλότερη από την MRHD. Μια μελέτη ανδρικής γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης έδειξε ότι την εμφύτευση σε αρουραίους δεν αποκάλυψε επιδόσεις στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα και την ανδρική γονιμότητα. Σε αρουραίους, μικρές ποσότητες ραδιοσημασμένου nintedanib και/ή των μεταβολιτών του αποκρίθηκαν στο γάλα (< 0,5% της χορηγούμενης δόσης). Από τις διετείς μελέτες καρδιογενέσεως σε ποντικούς και αρουραίους, δεν υπήρξε κανένα έδειξη ενδογενούς καρδιογενούς δράσης του nintedanib. Μελέτες γονιμότητας-εξοκτάσεις δεν υπεδείξαν μεταβολογενικό δυναμικό για το nintedanib. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:** **6.1 Κατάλογος ενζύμων:** **Περιεχόμενο καψακίου:** τριηλικόλιο, μέση αλυσίδα, λίπος στερεό, λεκιθίνη (σύσφιξη) (E322), **έλλωχος καψακίου:** ζελατίνη, γλυκερόλη (85%), διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), **Μελέτη εκπτώσεων:** κόκκιρα λάδι, μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), προπυλοκαρβονάτο (E1520), **6.2 Αναμνηστικό:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάκριση ζώνης:** 3 χρόνια. **6.4 Βιολογικές προσαρμογές κατά την φύση της προέλευσης:** Μη φυσιολογική σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία. **6.5 Φύση και συστατικά του περιεχομένου:** **Όφεν 100mg υαλικά καψακία:** Τα υαλικά καψακία Όφεν 100mg διατίθενται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας: 30 x 1 υαλικά καψακία σε διατρήσιμες κυψέλες μιας δόσης Αλουμινο/αλουμινο, 60 x 1 υαλικά καψακία σε διατρήσιμες κυψέλες μιας δόσης Αλουμινο/αλουμινο, 60 x 1 υαλικά καψακία σε διατρήσιμες κυψέλες μιας δόσης Αλουμινο/αλουμινο. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα οι συσκευασίες. **6.6 Βιολογικές προσαρμογές απόρριψης και άλλες κεραιώσεις:** Σε περίπτωση εφάρσε με το περικότυπο του καψακίου, το κέραιο πρέπει να πλένεται αμέσως με καθαρό νερό (βλ. παράγραφο 4.2). Κάθε απορριπτόμενο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεί σύμφωνα με τις κατά τόπους κανονικές σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΗΛ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Γερμανία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΔΙΑΤΗΛ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** **Όφεν 100mg υαλικά καψακία:** EU/1/14/979/001, EU/1/14/979/002. **Όφεν 150mg υαλικά καψακία:** EU/1/14/979/003, EU/1/14/979/004. **9. ΗΜΕΡΑ/ΠΛΗΡΗΣ ΕΚΤΡΗΣΗ/ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΗΛ:** Ημερομηνία πρώτης εφάρσε: 15 Ιανουαρίου 2015. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Σεπτεμβρίου 2019. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΒΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΙΝΗΜΑΤΟΣ:** 13 Οκτωβρίου 2021.

Λεπτομέρεια πληροφοριών για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

