

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

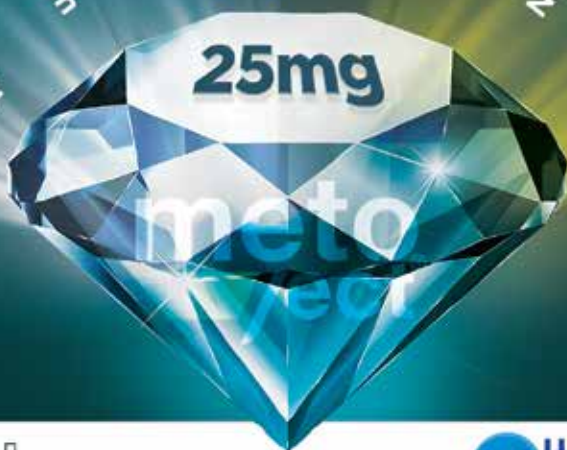
Ψωριασική αρθρίτιδα

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(inc1 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 Πανελλήνιας Ομοσπονδίας «ΡΕΥΜΑΖΗΝ»
Βαϊόπουλος Γεώργιος	Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Βλαχαναστάση Χρυσουγή	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
Λαϊνάς 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

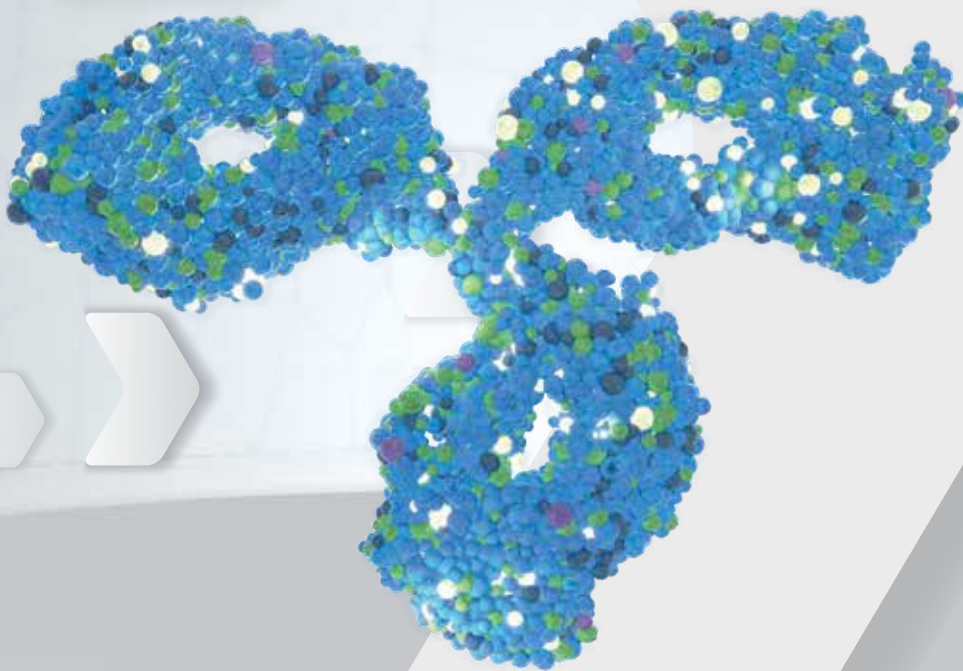


GSK



 **Imraldi™**
Adalimumab

 **Benepali™**
Etanercept



Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Ανοσώστε

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας 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 κρικτιού (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	BT x 1 PF. PEN x 1ML	1.511,17 €	1.848,39 €

Για περισσότερες πληροφορίες παρακολουθήστε επικοινωνήστε με την εταιρεία Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε., Λ. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, τηλ. 210 80.90000.

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 αναπληρωτές 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 συσκευή 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

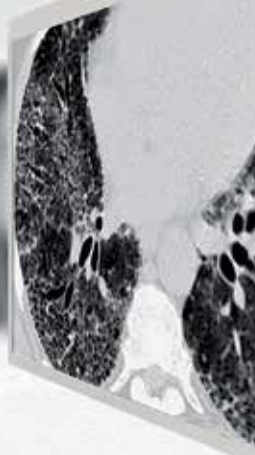
Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή

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.

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 λεβιθίνιο θειικό. Ofen 150mg μαλακά καψάκια: Ένα μαλακό καψάκιο περιέχει 150mg nintedanib (ως εσουλίου). Έκδομα με γνωστή δράση: Κάθε μαλακό καψάκιο 150mg περιέχει 1,8mg λεβιθίνιο θειικό. Για την πλήρη κατάλογο των εκδόμων, βλ. παράγραφο 6.1. 3. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΑ ΜΟΡΦΗ: Μαλακά καψάκια (καψάκιο). Ofen 100mg μαλακά καψάκια: Τα μαλακά καψάκια Ofen 100mg είναι ροδακίνο χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια μαλακά 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 κοκκώδη χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια μαλακά 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 φάσματος (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 άρτιας με εμπειρία στη διαχείριση των νόσων για τις οποίες είναι εγκεκριμένο 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 με 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 φυσιολογικό όριο (ULN), όταν η τρανζαμινάση επιπέδου στις αρνητικές τιμές, 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). **Επίκλιση πνευμονίας: 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). **Νευρική διαταραχή:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης σε ασθενείς με πάγια έως μέτρια νευρική διαταραχή. Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική του nintedanib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νευρική διαταραχή (κόστος κρατητικής < 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 εξεταστεί 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 παθολογική διαταραχή του συστήματος χοληφόρου (Child Pugh C) ηπατική διαταραχή με Ofen, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.2). **Παιδιατρικές πληθυσμίες:** 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 ανοιχτεί ή να συνθλιφτεί (βλ. παράγραφο 6.6). 4.3 Αντενδείξεις: • Κίπση (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 συννηθέστερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια από το γαστρεντερικό

(βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς, η ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ήπια 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 αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς με ναυτία και έμετο, το επεισόδιο ήπιου 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) ηπατική 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 θανάτωση έκδοσης. Η πλειοψηφία των πατικών συμβάντων εμφανίζονται εντός των τριών πρώτων μηνών θεραπείας. Συνεπώς, τα επίπεδα πατικών τρανζαμινάσεων και χοληρυθρίνης 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 επείξ, π.χ. σε κάθε επίσκεψη του ασθενούς ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, οι αυξήσεις των πατικών ενζύμων (ALT, AST, αλκαλική φωσφατάση του αίματος (ALP), γάμμα γλουταμινική τρανσφεράση (GGT), βλ. παράγραφο 4.8) και της χοληρυθρίνης ήταν αναστρέψιμες με τη μείωση της δόσης ή την προσωρινή διακοπή. Εάν παρατηρηθεί αύξηση των τρανζαμινάσεων (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 αρνητικές 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 ενδοσκοπικές 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. **Νευρική λειτουργία:** Περιστατικά νευρικής διαταραχής/ανεπάρκειας, σε ορισμένες περιπτώσεις με θανάτωση έκδοσης, 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 νευρική διαταραχή/ανεπάρκεια. Σε περίπτωση νευρικής διαταραχής/ανεπάρκειας, θα πρέπει να εξετάζονται προσαρμογές της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2 Προσαρμογές της δόσης). **Αμφογγονία:** Η αναστολή του υποδοκίτη του αγγειακού ενδοθηλίου αυξητικού παράγοντα (VEGFR) μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αμφογγονίας. Οι ασθενείς με γνωστό κίνδυνο αμφογγονίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κληρονομική προδιάθεση για αμφογγονία ή των ασθενών που ελάμβαναν πλήρη δόση αντιπηκτικής αγωγής, δεν συμπεριλήφθησαν στις κλινικές μελέτες. Μη σοβαρά και σοβαρά αμφογγονικά 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 αμφογγονία 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 συμβάντα:** Οι ασθενείς με ιστορικό πρόσφατου εμφάνισης του μοριακού ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έχουν αποκλειστεί από τις κλινικές μελέτες. Στις κλινικές μελέτες, αρτηρική θρομβοεμβολική επεισόδια αναφέρθηκαν από συχνά (Ofen > 2,5% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,7% για την INBULLD, Ofen 0,9% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,9% για την SENSICIS). Στις μελέτες IMPULSIS, 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 INBULLD, 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. **Θλαξική θρομβοεμβολία:** Στις κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θλαξικής 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:** Στις κλινικές μελέτες, η συνιστώμενη δόση των ασθενών με διάρρηξη ήταν έως και 0,3% και στις δύο ομάδες θεραπείας. Λόγω του μηχανισμού δράσης του nintedanib, οι ασθενείς θα μπορούσαν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο διάρρηξης του γαστρεντερικού. Περιστατικά διάρρηξης του γαστρεντερικού και περιστατικά ισχαιμικής κολίτιδας, 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. **Πρωτεϊνωσική νεφρική νόσος:** Η πρωτεϊνωσική νεφρική νόσος είναι κοινή παθολογία. Πόλυ 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 των συμβάντων με σημαντική μικροαγγειοπάθεια με ή χωρίς νεφρική θρομβώση, Υποσφαιρίνη των συμπτωμάτων είναι παρατηρήσιμη 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 συνδεθεί 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 παρεντερική εισπνοή/επηρεασμένη ή σοβαρή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια) έχουν αποκλειστεί από τις μελέτες INBULLD και SENSICIS. Το Ofen δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική υπέρταση. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια πνευμονική υπέρταση συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση. **Επιπλοκές επιπλοκών τραυματισμών:** Δεν παρατηρήθηκε αυξημένο συνιστώμενο διαταραχές της επιπλοκής τραυματισμού στις κλινικές μελέτες. Με βάση το μηχανισμό δράσης, το nintedanib ενδέχεται να επηρεάσει την επιπλοκή τραυματισμών. Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες για την επίλυση του τραυματισμού στην επιπλοκή τραυματισμών. Η θεραπεία με το Ofen θα πρέπει επομένως να ξεκινά μόνο ή - στην περίπτωση περιεγραμμένης διακοπής - να συνεχιστεί στη βάση της κλινικής εκτίμησης της κλινικοπαθολογικής επιπλοκής του τραυματισμού. **Συνοχή/ρίψη με πνευρόντιο:** Σε μία ελαφρά φαρμακοκινητική μελέτη, η συνοχή/ρίψη nintedanib με πνευρόντιο 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 πνευρόντιο όταν χορηγούνται σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 5.2). Δεδομένης της ομοιότητας στο προφίλ ασφαλείας και για το δόση φαρμακοκινητικά προϊόντα, μπορεί να αναμένονται αρνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων γαστρεντερικών και πατικών ανεπιθύμητων συμβάντων. Η σκέψη ασφαλείας - κινδύνου της ταυτόχρονης θεραπείας με πνευρόντιο είναι εκτεταμένη. **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 κίνησης της τυρόσινης είναι γνωστό ότι ασκούν επίδραση στο QT, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του nintedanib σε ασθενείς που ενδέχεται να εμφανίσουν παράταση του QTc. **Αλληλεπίδραση:** Τα διατακτικά προϊόντα σόγιας είναι γνωστά 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 σόγιας. 4.5 Αλληλεπίδρασεις με άλλα

φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης: **Ριζοκωπραΐνη (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 κωλοστρόφινη) 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, φαινυτοΐνη και St. John's Wort/ βαλαμόνοχορτο) ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση στο nintedanib. Θα πρέπει να εξετάζεται η επαγωγή ενός αναλκτικού ταυτόχρονα φαρμακευτικού προϊόντος με κωμική ή ελάττωξη δυνατότητα επαγωγής της P-gp. **Ενζυμοκαταστροφές (CYP):** Μόνο ένας μικρός βαθμός της βιομετατροπής του nintedanib αποτελείται από οξείδιο CYP. Το nintedanib και οι μεταβολίτες του, το τρίπλο ελεύθερο οξύ 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 ιμωσινάτιν δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική του nintedanib (βλ. παράγραφο 5.2). **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντιοίληση:** 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 αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας κατά την έναρξη, τη διάρκεια και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Ofen. Το nintedanib δεν επηρεάζει σχετικά την έκθεση πλάσματος της ανθιολοπροσταδίνης και της λεβονορστερέλης (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 επηρεαστεί 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 ανθρόπο, 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 κτιστικές καταστάσεις. 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 έμβryo. **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 θηλασσών 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 υποκροναίας 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 προαίμα σφαράξης:** 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 πιατικών ενζύμων. Για τη διαχείριση επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. παράγραφο 4.4. **Πινακίδα ανεπιθύμητων ενεργειών:** Ο Πίνακας 1 παρέχει μια σύντομη των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατηγοριοσύνδυκτους 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 συνδυάσης.

	Συνδυάση		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα προτιμώμενος όρος	Ισοπαλώς ψευδογονική ίνωση	Άλλες χρόνιες πιατικές IIDs με προσεχτικό φαινόμενο	Διάμεση πνευμονίτιδα σε συστηματική σκλήρυνση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θέρμης	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Μείωση του βάρους	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Μειωμένη όρεξη	Συχνές	Πολύ Συχνές	Συχνές
Αρθραλγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές			
Έγχεση του μυοκαρδίου	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές			
Ανοραγία (βλ. παράγραφο 4.4)	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπέρταση	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Ανευρύσματος και αρτηριακής διαστασιμότητας	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Διάρροια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ναυτία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Έμετος	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Παγκρεατίτιδα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Κολίτιδα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Φαρμακοσυσσώσιμη ηπατική βλάβη	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Αυξημένα πιατικά ένζυμα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αυξημένη αμινοπυραφάση στις ελαστικές (ALT)	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Αυξημένη ασπαρτική αμινοπυραφάση (AST)	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αυξημένα γάμμα-γλουταμυλ-τρανσφεράση (GGT)	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπερκαλιαιμία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Άνιση αλκαλική φωσφατάση του αίματος (ALKP)	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Εξάνθημα	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Κνιπωσίς	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αλωπεκία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Όχι συχνές
Πρωτεϊνουρία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Καταλαλία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Περίγραφοι επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Διάρροια: Στις κλινικές μελέτες (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 ιστών ήδη κατά τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας. Στις περισσότερες ασθενείς, το συμβάν αντιμετωπίστηκε με αντιδιαρρηκτική 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

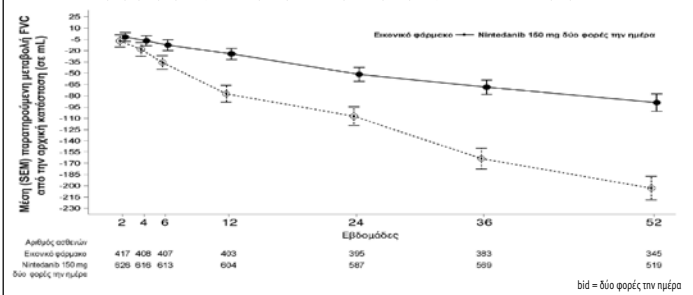
	Εκονικό φάρμακο	Ofen
Διάρροια	18,4%	62,4%
Σοβαρή διάρροια	0,5%	3,3%
Διάρροια που οδήγησε σε μείωση της δόσης του Ofen	0%	10,7%
Διάρροια που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του Ofen	0,2%	4,4%

	Εκονικό φάρμακο	Ofen
Διάρροια	23,9%	66,9%
Σοβαρή διάρροια	0,9%	2,4%
Διάρροια που οδήγησε σε μείωση της δόσης του Ofen	0,9%	16,0%
Διάρροια που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του Ofen	0,3%	5,7%

	Εκονικό φάρμακο	Ofen
Διάρροια	31,6%	75,7%
Σοβαρή διάρροια	1,0%	4,2%
Διάρροια που οδήγησε σε μείωση της δόσης του Ofen	1,0%	22,2%
Διάρροια που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του Ofen	0,3%	6,9%

Αυξημένα πιατικά ένζυμα: Στις μελέτες INPULSIS, αύξηση των πιατικών 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 πιατικών ενζύμων αναφέρθηκε σε 22,6% έναντι 5,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Ofen και εκονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στη μελέτη SENCIS, αύξηση των πιατικών ενζύμων αναφέρθηκε σε 13,2% έναντι 3,1% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Ofen και εκονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι αυξήσεις των πιατικών ενζύμων ήταν αναστρέψιμες και δεν σχετίζονται με κλινική εκδήλωση πιατικής νόσου. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με ειδικούς πιατικούς, συνιστάμενα μέτρα και προσαρμογή της δοσολογίας σε περίπτωση διάρροιας και αύξησης των πιατικών ενζύμων, ανατρέξτε επηρεαστεί στα παραρτήματα 4.4 και 4.2, αντίστοιχα. **Ανοραγία:** Στις κλινικές μελέτες, η ανοραγία των ασθενών που εμφάνισαν ανοραγία ήταν ελαφρώς υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ofen ή συγκρίθηκαν με τους ασθενείς της σκέλης θεραπείας (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 SENCIS). Η μη σοβαρή επίπτωση αντιπροσωπεύει το πιο συχνά αναφερόμενο αιμαρρολογικό συμβάν. Σοβαρά αιμαρρολογικά συμβάντα εμφανιστήκαν σε χαμηλό συνδυασμό στα 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 SENCIS). Τα αιμαρρολογικά συμβάντα στην κυκλοφορία στην αγορά συμπεριλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, το γαστρεντερικό, αναπνευστικό και κεντρικό νευρικό σύστημα, 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 σκέλων θεραπείας (Ofen 8,8% 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 SENCIS). Δεν αναφέρθηκε εμφάνιση συνδρόμου στις κλινικές δοκιμές. Πολύ λίγες περιπτώσεις τελευτήριου νεφρωτικού τύπου με ή χωρίς έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έχουν αναφερθεί στην κυκλοφορία στην αγορά. Τα ιστολογικά ευρήματα σε μωνομενές περιπτώσεις ήταν συμβατά με σπειροματιμική κροσφοσώση με ή χωρίς κροσφοσώση θρόμβων. Υποστροφή των κυτταροκινών 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 συμπτωτικά νεφρωτικά συνδρόμα (βλ. παράγραφο 4.4). **Ανοραγία πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η ανοραγία πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οξείας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Θα πρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της αχέας οφθαλμοκίνησης του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Κολακός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Fax: +30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.edr.gr>, Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Fax: +357 22608669, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy, **4.9 Υποδοσολογία:** Δεν υπάρχει ελάχιστο επίπεδο η θεραπεία για την υποδοσολογία από Ofen. Δύο ασθενείς στο ολοκληρωμένο πρόγραμμα έλαβαν υπερδοσολογία με ένα μέγιστο 600mg δύο φορές την ημέρα έως και οκτώ ημέρες. Οι παρατηρήσιμες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προαίμα σφαράξης του nintedanib, δηλ. αυξημένα πιατικά ένζυμα και αιμαρρολογία από το γαστρεντερικό. Αμφότερα οι ασθενείς ανάρωσαν από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Στις δοκιμές INPULSIS, ένας ασθενής εκέχθηκε κατά λάθος σε μια δόση 600mg ημερησίως για ένα σώλο 21 ημερών. Ένα μη σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (ανοραγιογία) εμφανίστηκε και επιλύθηκε κατά το διάστημα της χορήγησης λανθασμένης δόσης, χωρίς εκδήλωση άλλων ανεπιθύμητων συμβάντων. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και γενικό υποστηρικτικό μέτρο να ξεκινάται υπό αυστηρή επίβλεψη και για τη λευκοκυτταροπία (PDRF) 1-3 και την YEGFR 3-1. Επιπρόσθετα, το nintedanib αναστέλλει τη κινάση Lck (πρωτεϊνική κινάση της τροχονικής ίνωσης) και της λευκοκυτταροπία (PDRF) 1-3 και την YEGFR 3-1. Επιπρόσθετα, το nintedanib αναστέλλει τη τροχονική κινάση της τροχονικής ίνωσης (Src) (πρωτεϊνική κινάση της τροχονικής πρωτο-ογκογονίου Src) και CSFR (υποδοχέα παράγοντα της διεγερτικής σπασμίου 1). Το nintedanib θεωρείται ανταγωνιστικό στη θέση πρόσδεσης της τριμορφωφικής οδοντικής (ATP) των κινάσων και εμποδίζει τη ακολουθία ενδοκυτταρικής μεταφοράς σήματος, οι οποίες έτσι καταδεικνύονται συμμετέχουν στην παθολογία της αναδιπλοποίησης του νευρικού ιστού στις δοντικές πνευμονοβλαστικές, **Φαρμακοβιοχημικές επιδράσεις:** Στις *in vitro* μελέτες με χρήση ανθρώπινων κυττάρων, το nintedanib έχει καταδεικνεί ότι αναστέλλει διαδικασίες που θεωρούνται ότι συμμετέχουν στην εκκίνηση της παθολογικής της ίνωσης, στην απελευθέρωση προ-νευρικών ενδοκυτταρικών από μονοκύτταρο του περιφερικού αίματος και πόλωση των μακροφάγων σε αναλκτικές ενεργοποιημένες μακροφάγους. Το nintedanib έχει καταδεικνεί ότι αναστέλλει θεμελιώδεις διεργασίες στην ίνωση οργάνων, 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) παραπρόσθετη 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, HD ακετιζόμενης με ρευστοειδή αρθρίτιδα (RA) και ίνωση άλλων οργάνων, το nintedanib έχει δείξει αντι-φλεγμονώδη και αντι-νωτικές δράσεις στον πνεύμο, στο δέρμα, στην καρδιά, στον νεφρό και στο ήπαρ. Το nintedanib δόσκει επίσης αγγειακή δράση. Μείωση των απόπειων των δερματικών μωροειδικών ενδοθηλιακών κυττάρων και εξοσθένεια της πνευμονικής αγγειακής αναδιόρθωση μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, το πόθος 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 παραμοιότυπο σχεδιασμό (INPULSIS-1 (1199,32) και INPULSIS-2 (1199,34)). Οι ασθενείς με αρχική τιμή FVC < 50% της προβλεπόμενης ή με διακτιπική κανότινα μονοξείδιο 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
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 ³		<0,0001
INPULSIS-2		
	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
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 ³		0,0002
INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά		
	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
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 ³		<0,0001

¹ Υπολογιζόμενη με βάση ένα μοντέλο τυχαίου συντελεστή παλινδρόμησης (random coefficient regression model).
 CI: διάστημα εμπιστοσύνης
 Σε μία 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
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		
	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
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		
	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
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 μία 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
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		
	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
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		
	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
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 σκελετική 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		
	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
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 συνικτότητα των ασθενών με τουλάχιστον 1 επιβεβαιωμένη παρόρσπιση που εμφανίστηκε εντός 52 εβδομάδων ήταν χαμηλότερη στην ομάδα του nintedanib (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 παρόρσπισεων 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 nintedanib (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 nintedanib.

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)

INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκριτικά

	Οικονομικό φάρμακο	Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	423	638
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	33 (7,8)	35 (5,5)

Σύγκριση έναντι οικονομικού φαρμάκου¹

p-τιμή ²	0,1399
Αναλογία κινδύνου ³	0,70
95% CI	(0,43, 1,12)

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)

κατά -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 INQUORE-IV φάσης IV με Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα και προσεχική παρενδρόση:** Η ταυτόχρονη θεραπεία με nintedanib και παρενδρόση έχει διερευνηθεί σε μία τυχαιοποιημένη δοκιμή διερεύνησης ανοικτής επισήμανσης του nintedanib 150mg δύο φορές την ημέρα με προσεχική παρενδρόση (πλοπιπομίνη σε 801mg τρεις φορές την ημέρα) σε σύγκριση με nintedanib 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 nintedanib έναντι λήψης θεραπείας μόνο με nintedanib, 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 nintedanib με επισήμανση παρενδρόση (n=48) συγκριτικά με -40,9 (31,4)ml σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με nintedanib (n=44). Άλλες χρόνιες ινιτικές διμέσες πνευμονοπάθειες (ILDs) με προοδευτική πρόοξη: Η κλινική αποτελεσματικότητα του Όφεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με άλλες χρόνιες ινιτικές ILDs με προοδευτικό φαινόμενο σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με οικονομικό φάρμακο μελέτη φάσης III (INBUILD). Ασθενείς με IPF δεν είναι συμπεριληφθέντες. Ασθενείς με κλινική διάγνωση χρόνιας ινιτικής 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 τυχαίοτητα στατισμοποιοήθηκε βάσει του ινωτικού

πρωτύου στην HRCT, όπως αυτό εκτιμήθηκε από κεντρική επιτροπή. Τυχαίοποιησαν 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 παρόρσπιση 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%), αυτιοπάθεια ILDs (25,6%), ιδιοπαθή εστιακή διάχυση πνευμονία (18,9%), σταθμισμένη 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 nintedanib σε ειδικές υποομάδες με βάση τη διάγνωση. Το αποτέλεσμα ήταν σταθερό στις υποομάδες με βάση τη διάγνωση της ILD. Η εμπειρία με το nintedanib σε πολύ σπάνιες ILDs με εξελκτική 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

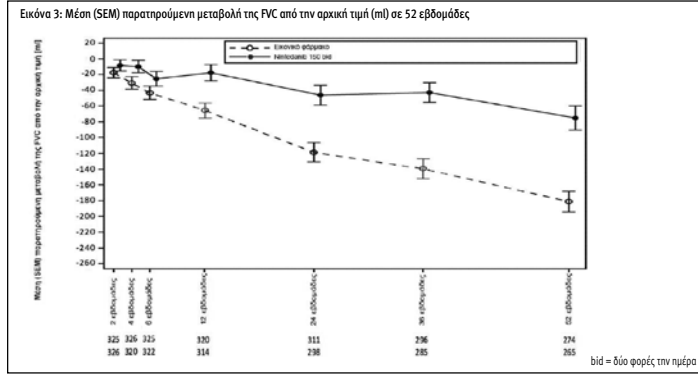
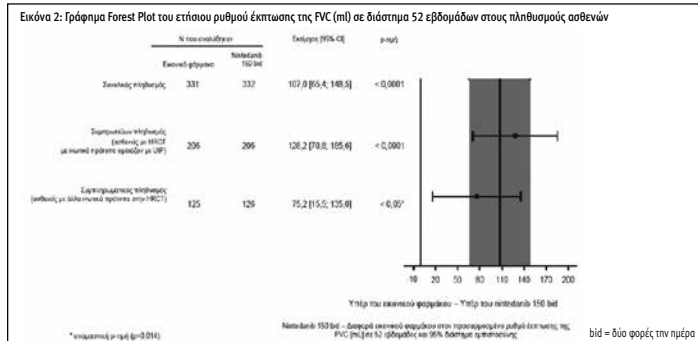
	Οικονομικό φάρμακο	Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	331	332
Ρυθμός (SE) έκπτωσης σε 52 εβδομάδες	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)

Σύγκριση έναντι οικονομικού φαρμάκου

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

¹ Με βάση έναν τυχαίο συντελεστή παλινδρόμησης με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις της θεραπείας, πρότυπο στην HRCT, σταθερές ανειδικές επιδράσεις του χρόνου, αρχική FVC [ml] και συμπεριλαμβανομένων των αλληλεπιδράσεων 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 $p=0,0001$). **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 συνεκτιμημένη βέλτιστη αρχική FVC % της προβλεπόμενης και διαδικαστική συμμεταβλητή πρότυπο 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 επιβιώσεως:** 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 αετιοποιημένη με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD):** Η κλινική αποτελεσματικότητα του Όφεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με SSc-ILD σε μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, 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 τυχαίοτητα στρατολογήθηκε βάσει εντοπισμού ανωμαλιών θώρακα της τομογραφίας (ATA). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρέχονταν στην τυχαίοτητα 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 διάκτυπα θεραπευτικά συστηματικά αντισκλήρυνση (SSc) και 48,1% είχαν περιορισμένη δερματική SSc. Ο μέσος (SD) χρόνος από την πρώτη εκδήλωση αετιοποιημένου με Raynaud ήταν 3,49 (1,7) έτη. Κατά την έναρξη, 49,0% των ασθενών ελάμβαναν σταθερή θεραπεία με μικροφονολίπη (46,5% μικροφονολίπη μονοθερ, 1,9% μικροφονολίπη νάτριο, 0,5% μικροφονολίπη 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, εντοπισμό ATA, φύλο, σταθερές συνεκτικές επιδράσεις του χρόνου, αρχική FVC (ml), ηλικία, ύψος και συμπεριλαμβανόμενων των αλληλεπιδράσεων θεραπείας-χρόνου και αρχικής ηλικίας-χρόνου. Η τυχαίοτητα συμπεριλήφθηκε για το ειδικό ανά ασθενή σημείο τομής και του χρόνου. Τα σφάλματα μεταξύ των ασθενών αναποδοποίηθηκαν μέσω ενός μη δομημένου πίνακα μεταβλητότητας συμμεταβλητότητας. Η μέγιστη διάσπαση μοντελοποιήθηκε μέσω ενός πίνακα μεταβλητότητας συμμεταβλητότητας ανισομετρικών μεταβλητότητας.

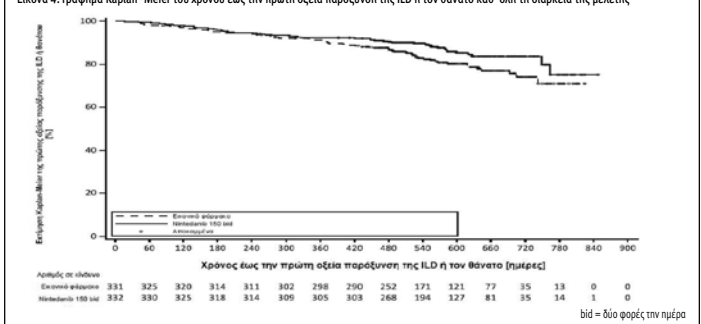
Η επίδραση του Όφεν στην μείωση του επίσημου ρυθμού έκπτωσης της FVC ήταν παρόμοια σε όλες τις προκαθορισμένες αναλύσεις ευαισθησίας (π.χ. κατά ηλικία, φύλο και χρήση μικροφονολίπης). Επιπρόσθετα, παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε άλλα τελικά σημεία πνευμονικής λειτουργίας, π.χ. απόλυτη μεταβολή 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 σφάλματα μεταξύ των ασθενών μοντελοποιήθηκαν μέσω ενός μη δομημένου πίνακα διασποράς-ανισομετρίας. 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

