



5^ο ΣΧΟΛΕΙΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟΥ (ΣΕΛ)

(THE ATHENS LUPUS FORUM AND THE 5th LUPUS SCHOOL)

Διημερίδα

Με Διεθνή Συμμετοχή και Ειδική Συνεδρία
Πρωτότυπων Ερευνητικών Εργασιών

Παρασκευή - Σάββατο 25 - 26 Νοεμβρίου 2022
Αθήνα - Divani Caravel

ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ

ΠΑΓΚΡΗΤΙΑ ΕΝΩΣΗ ΥΓΕΙΑΣ

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΝ

- Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική – Μονάδα Ρευματολογίας/Κλινικής Ανοσολογίας, ΠΓΝ «Αττικόν»
- Κλινική Ρευματολογίας–Κλινικής Ανοσολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης
- Πανεπιστημιακή Κλινική Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού ΓΝΑ «Λαϊκόν»
- Μονάδα Νεφρολογίας Β' Πανεπιστημιακή Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ «Αττικόν»
- Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδίσιων και Δερματικών Νόσων Νοσοκομείο «Α. Συγγρός»
- Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδίσιων και Δερματικών Νόσων ΠΓΝ «Αττικόν»
- Μονάδα Ρευματολογίας, ΓΝ Λευκωσίας Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κύπρου
- Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λεμεσού

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ), το κατεξοχήν συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα, προσβάλλει περίπου 8.000-10.000 Έλληνες. Στη νοσολογία της Παθολογίας ο ΣΕΛ κατέχει ξεχωριστή θέση γιατί δίνει τη δυνατότητα στο γιατρό να κατανοήσει καλύτερα τα πολυοργανικά νοσήματα και την κλινική ανοσολογία. Αλλά και για τη σύγχρονη θεραπευτική της Παθολογίας, ο ΣΕΛ είναι το πρότυπο νόσημα όπου δοκιμάσθηκαν από πολύ νωρίς ανοσοκατασταλτικές και κυτταροτοξικές θεραπείες που χρησίμευσαν ως πρότυπα για στρατηγικές θεραπειών άλλων σοβαρών ανοσολογικών νοσημάτων.

Παρά τη σημαντική νοσηρότητα που συνοδεύει τον ΣΕΛ, λόγω της σχετικής σπανιότητάς του, η έκθεση και εμπειρία για τη νόσο είναι αποσπασματική με αποτέλεσμα την καθυστέρηση στη διάγνωση και θεραπεία. Στόχος του Σχολείου είναι να ενημερώσει ιατρούς διαφορετικών ειδικοτήτων, κυρίως ρευματολόγους, νεφρολόγους, παθολόγους και παιδίατρους, και νοσηλευτές για τη νόσο και να συμβάλει στη διεπιστημονική προσέγγιση της φροντίδας αυτών των ασθενών.

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ & ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Π. Βεργίνης
Γ. Μπερτσιάς
Ι. Μπολέτης
Δ. Μπούμπας
Α. Φανουριάκης
Π. Κατσιμπρή
Σ. Λιονάκη
Σ. Μαρινάκη
Κ. Παρπέρης
Π. Σιδηρόπουλος
Ε. Φράγκου
Σ. Ψαρέλης
Μ. Γρηγορίου
Α. Μπανός
Θ. Αλυσσάφη
Α. Φίλια
Αι. Χατζηγιάννου

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

5^ο ΣΧΟΛΕΙΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟΥ (ΣΕΛ) THE ATHENS LUPUS FORUM AND THE 5th LUPUS SCHOOL

Διημερίδα

Με Διεθνή Συμμετοχή και Ειδική Συνεδρία Πρωτότυπων Ερευνητικών Εργασιών
Παρασκευή και Σάββατο 25-26 Νοεμβρίου 2022, Αθήνα

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 25 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2022

- 11.00-12.00 ΤΟ ΒΗΜΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΝΟΣΗΛΕΥΤΩΝ/
PATIENTS AND NURSES FORUM
Προεδρείο: **Κ. Κουτσογιάννη - Κ. Ζουπίδου - Α. Φιλιπποπούλου - Π. Ραφομανίκη**
- 12.00-12.30 ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ: Ο ΣΕΛ ΕΝΤΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΟΣ
ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΕΠΙ ΤΗ ΒΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ/
EARLY DIAGNOSIS – CASE BASED
Προεδρείο: **Γ. Κατσίκας - Δ. Νικολόπουλος**
Ομιλητές: **Ν. Καψάλα - Σ. Φλούδα**
- 12.30-13.30 ΣΠΑΝΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ/
RARE MANIFESTATIONS AND MONOGENIC SLE
Προεδρείο: **Π. Κατσιμπρή - Σ. Ψαρέλλης**
Ομιλητές: **Κ. Παρπέρης - Σ. Βοΐου**
- 13.30-14.00 ΣΤΟΧΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ, ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ
ΠΟΙΟΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ/
TARGETS OF THERAPY – QUALITY INDICATORS
Προεδρείο: **Α. Φανουριάκης - Μ. Κωστοπούλου**
Ομιλητές: **Μ. Κοσμετάτου - Κ. Χαβάτζα**
- 14.00-17.00 Συζήτηση και γεύμα
- 17.00-17.45 ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ
ΣΤΟ ΣΕΛ ΕΠΙ ΤΗ ΒΑΣΕΙ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ/
LUPUS PREGNANCY: CASE BASED
Προεδρείο: **Α. Γαρύφαλλος - Α. Φιλιπποπούλου**
Ομιλήτρια: **Σ. Ντάλλη**

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 25 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2022

- 17.45-18.30 ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΣΕΛ ΕΠΙ ΤΗ ΒΑΣΕΙ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ/
INFECTIONS IN SLE: CASE-BASED
Προεδρείο: **Δ. Καββαθά – Β Τζαβάρα**
Ομιλητές: **Κ. Θωμάς – Ι. Γρηγορόπουλος**
- 18.30-19.00 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ ΚΑΙ ΣΕΛ/
BONE MARROW TRANSPLANTATION
Προεδρείο: **Ι. Μητρούλης – Λ. Γιαννούλη**
Ομιλητής: **Π. Τσιριγώτης**
- 19.00-19.30 ΝΕΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ: ΑΠΟ ΤΗ ΒΑΣΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ/
FROM BENCH TO BEDSIDE
Προεδρείο: **Π. Σιδηροπούλος – Δ. Βασιλόπουλος**
Ομιλητής: **Γ. Μπερτσιάς**
- 19.30-20.15 ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΕΠΙ ΤΗ ΒΑΣΕΙ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ/
SKIN DISEASE: CASE-BASED
Προεδρείο: **Α. Κατούλης – Α. Στρατηγός**
Κλινικο-δερματοσκοπική διάγνωση των αλωπεκιών:
πώς εφαρμόζεται σε ασθενείς με ερυθηματώδη λύκο
Ομιλητής: **Α. Κατούλης**
Παρουσίαση περιπτώσεων: **Κ. Θεοδωρόπουλος και ειδικευόμενοι**
- 20.15-21.00 ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ ΟΜΙΛΙΑ/
OPENING LECTURE
Προεδρείο: **Γ. Μπερτσιάς – Δ. Μπούμπας**
The genetics of SLE Interferon system. Data and clinical implications
R. Ronblom

ΣΑΒΒΑΤΟ 26 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2022

- 08.00-09.00 LUPUS IN THE WORLD: THE EXPERIENCE FROM ATHENS
GREECE AND PADOVA, ITALY
Προεδρείο: **G. Bertias, A. Doria**
Ομιλητές: **D. S. Nikolopoulos, M. Zen**
- 09.00-09.30 ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ EULAR ΕΠΙ ΤΗ ΒΑΣΕΙ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ:
ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΩΡΙΑ ΣΤΗΝ ΠΡΑΞΗ/
EULAR RECOMMENDATIONS APPLIED
Προεδρείο και Σχολιασμός: **A. Φανουριάκης - M. Κωστοπούλου**
Οδηγίες για το ΣΕΛ και ΣΕΛ - Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) και νεφρίτιδα
του ΣΕΛ
K. Κούνα, E. Σαμπατακάκη
- 09.30-10.30 ΤΟ ΑΝΟΣΙΑΚΟ ΚΑΙ ΓΕΝΩΜΙΚΟ ΤΟΠΙΟ ΤΟΥ ΣΕΛ/
THE IMMUNOLOGIC AND GENOMIC LANDSCAPE IN SLE
Προεδρείο: **Π. Βεργίνης - Α. Φίλια**
Ομιλητές: **Αι. Χατζηιωάννου - Α. Μπανός**
- 10.30-11.00 Διάλειμμα
- 11.00-12.00 ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΟΣ ΣΕΛ: ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ/
NPSLE: IMAGINE AND MANAGEMENT
Προεδρείο: **E. Παπαδάκη - Τ. Ντόσκας**
Ομιλητές: **E. Παπαδάκη - Α. Φανουριάκης**
- 12.00-12.30 STATE OF THE ART:
LUPUS NEPHRITIS: RECENT ADVANCES IN CLINICAL/
HISTOLOGICAL AND THERAPEUTIC APPROACHES
Προεδρείο: **I. Μπολέτης - Ε. Φράγκου**
Ομιλητής: **G. Moroni**
- 12.30-13.00 ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ ΕΠΙ ΤΗ ΒΑΣΕΙ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ/
RAFRACTORY NEPHRITIS
Προεδρείο και Σχολιασμός: **Σ. Μαρινάκη - Σ. Λιονάκη - Δ. Πετράς**
Ειδικευόμενοι
- 13.00-13.30 COVID ΚΑΙ ΣΕΛ: ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ
Προεδρείο: **K. Θωμάς**
Ομιλητής: **M. Καροφυλάκης**
- 13.30-14.30 Διάλειμμα για γεύμα

ΣΑΒΒΑΤΟ 26 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2022

13.30-14.30 Διάλειμμα για γεύμα

14.30-17.00 ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ - ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΜΠΣ - ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΡΙΒΕΣ: (10 MIN (8+2 MIN ΣΥΖΗΤΗΣΗ)/ ORAL RESEARCH PRESENTATIONS

Σχολιασμός: **Θ. Αλυσσάφη – Κ. Μαυραγάνη – Γ. Μπερτσιάς – Σ. Μαρινάκη – Σ. Λιονάκη – Α. Φανουριάκης – Ι. Μητρούλης – Α. Μπανός – Μ. Γρηγορίου**

Ομιλητές: **Δ. Μανωλάκου – Δ. Νικολόπουλος – Γ. Σέντης – Ε. Στεργιώτη – Ε. Ζερβοπούλου – Δ. Νικολέρη – Σ. Παπανικολάου – Σ. Φλούδα – Ε. Κάψια – Μ. Κοσμετάτου – Γ. Μωυσίδου – Δ. Κατσιφής – Μ. Νικολουδάκη – Σ. Πιτσιγαυδάκη**

17.00-17.30 Ο ΣΕΛ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ/ PEDIATRIC SLE: SELECTED CASES

Προεδρείο: **Μ. Τραχανά – Λ. Φώτης**

Ομιλητές: **Π. Πρατσίδου – Ε. Ατσάλη**

17.30-18.00 ΣΟΒΑΡΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΟΣ: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ/ HEMATOLOGIC SLE: SELECTED CASES

Προεδρείο: **Β. Καράλη – Π. Κατσιμπρή**

Ομιλητές: **Γ. Μωυσίδου – Γ. Τσιούλος**

18.00-19.00 ΚΑΤΑΛΗΚΤΗΡΙΕΣ ΟΜΙΛΙΕΣ – CLOSING LECTURES

Προεδρείο: **Δ. Μπούμπας – Γ. Μπερτσιάς**

18.00-18.30 NEW CRITERIA FOR SLE: DEVELOPMENT AND VALIDATION
M. Aringer

18.30-19.00 REMISSIOON IN SLE: MYTHS AND REALITY
A. Doria



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**



**Διατηρούμενη μακροχρόνια
αποτελεσματικότητα³**



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



**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 μειόνων Καρδιαγγειακών και των θρομβοεμβολικών συμβαμάτων, καθώς και του συγκριτικού πραγματικού κινδύνου μεταξύ του Baricitinib και των υπολοίπων θεραπειών στη ΡΑ (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).

What science can do

Κλινική καινοτομία

Οι ψηφιακές τεχνολογίες δημιουργούν πρωτόγνωρες ευκαιρίες συλλογής δεδομένων από τους ασθενείς σε πραγματικό χρόνο.

Στην AstraZeneca αναπτύσσουμε τις ψηφιακές μας δυνατότητες σε όλο το φάσμα της Έρευνας και Ανάπτυξης, για να ανακαλύψουμε καλύτερους τρόπους τροφοδότησης των κλινικών μας μελετών με επικαιροποιημένη γνώση και να βοηθήσουμε τους ασθενείς στην πρόληψη, τη διαχείριση και τη θεραπεία της ασθένειάς τους.





Η πρώτη δεκαετία, είναι μόνο η αρχή.¹

Benlysta
(belimumab)

1. Authorisation details EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/benlysta> (last access 07/21)

ΣΙΦΑΛΕΙΑ

Το Benlysta ενδείκνυται ως πρόσθετη θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με ενεργό, θετικό για αυτοαντισώματα συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ), με υψηλό βαθμό ενεργότητας της νόσου (π.χ. θετικά anti dsDNA αντισώματα και χαμηλό συμπλήρωμα), παρά την κλασική θεραπεία. Το Benlysta ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με ενεργό νεφρίτιδα του λύκου σε συνδυασμό με βασικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Το Benlysta αντενδείκνυται σε ιστορικό υπερευαισθησίας στις δραστικές ουσίες του ή στα έκδοκά του. Το Benlysta δεν έχει μελετηθεί στις ακόλουθες ομάδες ασθενών και δεν συνιστάται σε: - σοβαρό ενεργό λύκο του κεντρικού νευρικού συστήματος, - HIV, - ιστορικό ή ενεργό ηπατίτιδα Β ή C, - υποσημασμορροειδισμό (IgG <400 mg/dl) ή ανεπάρκεια IgA (IgA <10 mg/dl), - ιστορικό μεταμόσχευσης μεζόνιος οργάνου ή μεταμόσχευσης συμπαθητικού βλαστοκυττάρων/μυελού των οστών ή μεταμόσχευσης νεφρού. Το Benlysta δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με άλλη στοχευμένη θεραπεία B κυττάρων. Οι Ανεπιθύμητες Ενεργειες του Benlysta περιλαμβάνουν ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα και διάρροια. Οι γιατροί θα πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή όταν εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης του Benlysta σε ασθενείς με σοβαρές ή χρόνιες λοιμώξεις ή με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης. Σε κλινικές δοκιμές και κατά την περίοδο της κυκλοφορίας του προϊόντος έχουν αναφερθεί περιστατικά αντιδράσεων έγχυσης και υπερευαισθησίας καθώς και ψυχιατρικών διαταραχών.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Για την ΠΧΠ πατήστε [εδώ](#).

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

A.T.	
BENLYSTA INJ SOL 200MG/1ML BTx4 PF/PENS x1ML	904,04€
BENLYSTA PD C SO IN 120MG/VIAL BTx1VIAL	164,8€
BENLYSTA PD C SO IN 400MG/VIAL BTx1VIAL	498,36€

% επιστρώσεων από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 100%
Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή

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

©2021 Όμιλος εταιρειών GSK ή δικαιούχοι του Ομίλου GSK. Τα εμπορικά σήματα ανήκουν ή έχουν παραχωρηθεί στον Όμιλο Εταιρειών GSK.

Α. Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Τηλ. 2106882100

www.glaxosmithkline.gr

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΟΜΙΛΗΤΩΝ – ΠΡΟΕΔΡΩΝ

Aringer M.

M.D. Professor of Medicine (Rheumatology) Chief, Division of Rheumatology Head, University Center for Autoimmune and Rheumatic Entities (UCARE)

Boiu S.

Παιδορευματολόγος, Γ' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, ΠΓΝ «Αττικόν»

Doria A.

Professor of Rheumatology and Head of Rheumatology Unit, University of Padua

Ronblom R.

Professor at Department of Medical Sciences, Rheumatology

Moroni G.

Senior Consultant, Nefrologia e Dialisi

Zen M.

Assistant Professor University Hospital of Padua, Italy

Αλυσσάφη Θ.

Ανοσολόγος, Ερευνήτρια, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

Ατσάλη Ε.

Παιδίατρος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Παιδιατρικής Ρευματολογίας, Μονάδα Παιδορευματολογίας, Γ' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν. «Αττικό»

Βασιλόπουλος Δ.

Καθηγητής Παθολογίας Ρευματολογίας, Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας - Ρευματολογίας, Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α

Βεργίνης Π.

Αναπληρωτής Καθηγητής, Βιοαχημείας/Ανοσολογίας Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημίου Κρήτης

Γαρυφάλλος Α.

Καθηγητής Παθολογίας - Ρευματολογίας Α.Π.Θ. Διευθυντής Δ' Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ. Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»

Γιαννούλη Λ.

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας - Αιματολογίας, Β' Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Εργαστήριο ΕΚΠΑ, «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

Γρηγορίου Μ.

Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια

Γρηγορόπουλος Ι.

Παθολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΠΓΝ «Αττικόν»

Ζερβοπούλου Ε.

Βιολόγος, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Ζουπίδου Κ.

Ειδικευμένη Ρευματολογίας, Ρευματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α ΚΑΤ, Αθήνα

Θεοδωρόπουλος Κ.

Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος Επιμελητής Α' Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής Αφροδισίων & Δερματικών Νόσων της Ιατρικής Σχολής του Ε.Κ.Π.Α. στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

Θωμάς Κ.

Παθολόγος- Λοιμωξιολόγος, Δ' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Αθήνα

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΟΜΙΛΗΤΩΝ – ΠΡΟΕΔΡΩΝ

Καβαθά Δ.

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Δ' Παθολογική Πανεπιστημιακή Κλινική, ΠΓΝ «Αττικόν»

Καράλη Β.

MD, PhD, Αιματολόγος – Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ Δ' ΠΠΚ – «Αττικό» Νοσοκομείο

Καροφυλάκης Ε .

Ειδικευόμενος Παθολογίας, Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»

Κατούλης Α.

Καθηγητής Δερματολογίας- Αφροδισιολογίας, Διευθυντής Β' Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Παν/μιακό ΓΝ «Αττικόν»

Κατσίκας Γ.

Ρευματολόγος, Ρευματολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός – Οφθαλμιατρείο Αθηνών – Πολυκλινική»

Κατσιμπρή Π.

Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ Μονάδα Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Π. Γ. Ν. «Αττικόν», Αθήνα

Κατσιφής Δ.

Ειδικευόμενος Ρευματολογίας

Καψάλα Ν.

Επιστημονική Συνεργάτης Μονάδα Ρευματολογίας - Κλινικής Κλινικής Ανοσολογίας, Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»

Κάψια Ε .

Υποψήφιος Διδάκτωρ

Κοσμετάτου Μ.

Ειδικευόμενη Ρευματολογίας Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Κούνα Κ.

Ειδικευόμενη Ρευματολογίας, ΠΓΝ «Αττικόν»

Κουτσογιάννη Α.

Πρόεδρος Ασθενών Ελλάδας

Κωστοπούλου Μ.

Visiting researcher in Cambridge Vasculitis and Lupus Clinic

Λιονάκη Σ.

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', Γ.Ν.Α. "Λαϊκό, Νεφρολογική Κλινική και Μοναδα Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.

Μανωλάκου Δ.

Υποψήφια Διδάκτωρ, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑ)

Μαρινάκη Σ.

Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α "Λαϊκό"

Μαυραγάνη Κ.

Ρευματολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Μητρούλης Ι.

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Δ.Π.Θ., Αλεξανδρούπολη

Μπανός Α.

MD, PhD, Post-Doctoral Fellow, BRFAA, Athens

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΟΜΙΛΗΤΩΝ – ΠΡΟΕΔΡΩΝ

Μπερτσιάς Γ.

Αναπληρωτής Καθηγητής Ρευματολογίας/Κλινικής Ανοσολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης & Κλινική Ρευματολογίας-Κλινικής Ανοσολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Μπολέτης Ι.

Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής & Μονάδας Μεταμόσχευσης Νεφρού Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α, Γ.Ν.Α “Λαϊκό”

Μπούμπας Δ.

Καθηγητής Παθολογίας - Ρευματολογίας, Διευθυντής Δ' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»

Μωυσίδου Γ. -Σ.

Ειδικευόμενη Ρευματολογίας, Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ «Αττικόν»

Νικολέρη Δ.

Υποψήφια Διδάκτωρ, Εργαστήριο Ρευματολογίας, Αυτοανοσίας και Φλεγμονής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης

Νικολόπουλος Δ.

Ιατρός, Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. “Αττικόν

Νικολουδάκη Μ.

Νοσηλεύτρια, Κλινική Ρευματολογίας-Κλινικής Ανοσολογίας-Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Ντάλλη Σ.

Ρευματολόγος Θεσσαλονίκη

Ντόσκας Τ.

ΠΧΟΣ (ΥΙ) Τ. Ντόσκας Π.Ν, Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής ΝΝΑ

Παπαδάκη Ε.

Επίκουρος Καθηγητής Ακτινολογίας με εξειδίκευση στη Νευροακτινολογία, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Παπανικολάου Σ.

Υποψήφια Διδάκτωρ, Εργαστήριο Ρευματολογίας, Αυτοανοσίας και Φλεγμονής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης

Παρπέρης Κ.

Λέκτορας Παθολογίας-Ρευματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

Πετράς Δ.

Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. “Ιπποκράτειο”

Πτσιγαυδάκη Σ.

Ειδικευόμενη, Κλινική Ρευματολογίας-Κλινικής Ανοσολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Πρατσίδου Π.

Παιδιάτρος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Παιδιατρικό Ανοσολογικό και Ρευματολογικό Κέντρο Αναφοράς, Α' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Ραφομανίκη Π.

Νοσηλεύτρια, Δ' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. “Αττικόν”

Σαμπατακάκη Ε.

Ειδικευόμενη Ρευματολογίας ΠΓΝ «Αττικόν»

Σέντης Γ.

Βιολόγος - Βιοπληροφορικός, Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Αθηνών

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΟΜΙΛΗΤΩΝ – ΠΡΟΕΔΡΩΝ

Σιδηρόπουλος Π.

Καθηγητής Ρευματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης & Διευθυντής Κλινικής Ρευματολογίας-Κλινικής Ανοσολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Στεργιώτη Ε .

Χημικός, Υποψήφια Διδάκτωρ

Στρατηγός Α.

Καθηγητής Δερματολογίας- Αφροδισιολογίας, Διευθυντής Α΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

Τζαβάρα Β.

Παθολόγος, Κλινική Ανοσολόγος, Διευθύντρια Παθολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Ερυθρός Σταυρός

Τραχανά Μ.

Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Ρευματολογίας, Παιδιατρικό Ανοσολογικό και Ρευματολογικό Κέντρο Αναφοράς, Α΄ Παιδιατρική κλινική Α.Π.Θ.

Τσιούλος Γ.

Ειδικευόμενος Παθολογίας, Δ΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Τσιριγώτης Π.

Αν. Καθηγητής Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Φανουριάκης Α.

Ρευματολόγος, Επιμελητής Β΄, Κλινική Ρευματολογίας, Γ.Ν.Α. «Ασκληπιείο» Βούλας

Φίλια Α.

Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια

Φιλιπποπούλου Α.

Ρευματολόγος-Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

Φλούδα Σ.

Επιστημονική Συνεργάτης ΙΒΕΑΑ - Π.Γ.Ν.«Αττικόν»,

Φράγκου Ε .

Νεφρολόγος, Λεμεσός, ΙΙΒΕΑΑ Αθηνά

Φώτης Λ.

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής, Γ΄ Παιδιατρική Κλινική, ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Χαβάτζα Κ.

Υποψήφια Διδάκτωρ, Μονάδα Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, Δ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. "Αττικόν"

Χατζιωάννου Α.

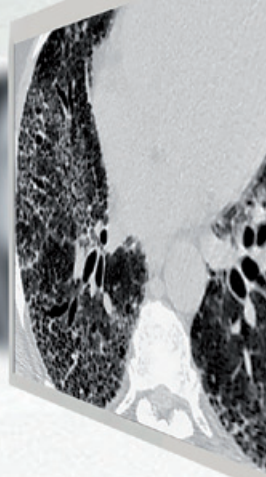
Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια

Ψαρέλης Σ.

Διευθυντής Ρευματολογίας Μονάδα Ρευματολογίας -Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας -Κύπρος



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

Πριν τη 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 ουσιαστικές πληροφορίες παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρατε
'ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για 'ΟΛΑ 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. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ 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 ΒΤx60: Ν.Τ.: 944,05€, Λ.Τ.: 1.168,63€. OFEV SOFT. CAPS 150MG/ CAP ΒΤx60: 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[®] Περίληψη 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**

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

100mg μαλακό φακίδιο. Όφεν 150mg μαλακό φακίδιο. 2. ΠΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΕΣΤΗΞΗ: Όφεν 100mg μαλακό φακίδιο: Ένα μαλακό φακίδιο περιέχει 100mg nintedanib (ως εσουλίου). Έξοδα με γεωμετρικό όφεν: Ένα μαλακό φακίδιο 100mg περιέχει 1,2mg λεβελίνη οξείας. Όφεν 150mg μαλακό φακίδιο: Ένα μαλακό φακίδιο περιέχει 150mg nintedanib (ως εσουλίου). Έξοδα με γεωμετρικό όφεν: Ένα μαλακό φακίδιο 150mg περιέχει 1,8mg λεβελίνη οξείας. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόσεων, βλ. παράγραφο 6.1. 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Μαλακό φακίδιο (φακίδιο). Όφεν 100mg μαλακό φακίδιο: Τα μαλακά φακίδια Όφεν 100mg είναι ροδακίνα χρώματος, οδοντοπρίκη, επιμήκη φακίδια μαλακής ζελατίνης, τα οποία φέρουν τυπωμένα στην μία πλευρά με μούρο μελάνι το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim και τον αριθμό "100". Όφεν 150mg μαλακό φακίδιο: Τα μαλακά φακίδια Όφεν 150mg είναι καφέ χρώματος, οδοντοπρίκη, επιμήκη φακίδια μαλακής ζελατίνης, τα οποία φέρουν τυπωμένα στην μία πλευρά με μούρο μελάνι το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim και τον αριθμό "150". 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: Το Όφεν ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (IPF). Το Όφεν ενδείκνυται επίσης σε ενήλικες για τη θεραπεία άλλων χρόνιων τυφλών διαγνώσεων πνευμονοπαθειών (ILDs) με παραδειγματικό φαινόμενο (βλ. παράγραφο 5.1). Το Όφεν ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία διαμέτρων πνευμονοπαθειών σχετιζόμενων με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD). 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από άτομα που μελετήσουν τη διαχείριση των νόσων για τις οποίες είναι εγκεκριμένο το Όφεν. 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 την επόμενη προγραμματισμένη ώρα στη συνιστώμενη δόση. Εάν παραληφθεί μία δόση, ο ασθενής δε θα πρέπει να πάρει συμπληρωματική δόση. Δε θα πρέπει να γίνεται υπέρδοση της συνιστώμενης μέγιστης ποσότητας δόσης των 300mg. Προσαρμογές της δόσης: Επιπρόσθετα με τη συμπτωματική θεραπεία εάν εφαρμόζεται, η διακρίση των ανεπιθύμητων ενεργειών του Όφεν (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 Όφεν 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 Όφεν θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Εάν η διάγνωση, η νοσिता και/ή η έμετος επιμένουν παρά την κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα (συμπεριλαμβανομένης αντιμεταεμετικής φροντίδας), 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 εμμένουσας σοβαρής διάρροιας, ναυτίας και/ή έμετου παρά τη συμπτωματική αγωγή, η θεραπεία με Όφεν θα πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση προσωρινής διακοπής λόγω αύξησης της στατιστικής αμνοανταφωρόσεως (AST) ή της αμνοανταφωρόσεως της ολάνθης (ALT) > 3x ανώτερη φυσιολογική όριο (ULN), όταν οι τρανσαμινάσες επιβεβαιώνουν στην αρχική τιμή, η θεραπεία με Όφεν μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100mg δύο φορές την ημέρα), η οποία ακολουθείται από αύξηση στην πλήρη δόση (150mg δύο φορές την ημέρα) (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Ειδικά πληθυσμιακά: Παιδιατρικοί ασθενείς (< 65 ετών): Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα για ηλικιακούς ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης εκ των προτέρων λόγω της ηλικίας του ασθενούς. Ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών είναι πιθανόν να είναι πιθανόν να χρειαστούν μείωση της δόσης για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 5.2). Μεφρική διαταραχή: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης εφόσον οι ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική διαταραχή. Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική του nintedanib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική διαταραχή (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min). Παιδιατρική διαταραχή: Σε ασθενείς με ήπια παιδική διαταραχή (Child Pugh A), η συνιστώμενη δόση του Όφεν είναι 100mg δύο φορές την ημέρα, χορηγούμενη σε μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών. Σε ασθενείς με ήπια παιδική διαταραχή (Child Pugh A) 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 ποσοτική διαταραχή ταξινόμημένη ως Child Pugh B και C. Η θεραπεία ασθενών με μέτρια Child Pugh B και σοβαρή Child Pugh C παιδική διαταραχή με Όφεν, δεν απαιτείται (βλ. παράγραφο 5.2). Παιδιατρικά πληθυσμιακά: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του Όφεν σε παιδιά ηλικίας 0-18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Το Όφεν προορίζεται για από στόματος χρήση. Το φακίδιο θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή, να καταπίνεται ολόκληρο με νερό και δε θα πρέπει να μασώνεται. Το φακίδιο δεν πρέπει να αναγεύεται ή να συνθραύσσεται (βλ. παράγραφο 6.6). 4.3 Αντενδείξεις • Κίση (βλ. παράγραφο 4.6) • Υπερτασσιοσσία στο nintedanib, τα φυσικά ή τα άσχημα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Διαφορές στο γαστροεντερικό: Διάφορες Στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1), η θεραπεία ήταν η ανώτερη αναμενόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια από το νintedanib, η οποία

(βλ. παράγραφος 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς, η ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ήπιος έως μέτριος βαρρύτητα και εφώπνιστος όγκος της πρώτης 3 μινών θεραπείας, ζάρες, περιπτώσεις διάρροιας που οδήγησαν σε αφύπνιση και διαταραχές των ηλεκτρολυτών όπως αναφέρθηκε μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Μετά τα πρώτα κλινικά σημεία, οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με επαρκή ενυδάτωση και αντιναυρικό φάρμακο, π.χ. λοπεραμίδη, και ενδέχεται να χρειαστούν επίσης 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, παρατήρησης συμπτωμάτων, η θεραπεία με Ofen θα πρέπει να διακοπεί. **Ναυτία και έμετος:** Η ναυτία και ο έμετος ήταν συχνά αναφορές ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό (βλ. παράγραφος 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς με ναυτία και έμετο, το επεισόδιο ήταν ήπιος έως μέτριος βαρρύτητα, ζάρες κλινικές μελέτες, η ναυτία οδήγησε σε μόνιμη ή κοπή του Ofen σε 4,1% των ασθενών και οι έμετοι οδήγησαν σε μόνιμη διακοπή του Ofen σε 4,4 και 1,4% των ασθενών. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν παρά την κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα (συμπεριλαμβανομένης της αντιμεταεμετικής 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. **Παθική Δευστομία:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ofen δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια (Child Pugh B) ή σοβαρή (Child Pugh C) παθική δευστομία. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με το Ofen δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφος 2.2). Βάσει της αυξημένης έκθεσης, ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να αυξηθεί σε ασθενείς με ήπια παθική δευστομία (Child Pugh A). Οι ασθενείς με ήπια παθική δευστομία (Child Pugh A) θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με μειωμένη δόση Ofen (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Περιπτώσεις φαρμακοαλληγόμενης παθικής βλάβης (όχι παρατηρήθηκαν) με τη θεραπεία με nintedanib, συμπεριλαμβανομένης βαρής παθικής βλάβης με θανατηφόρο έκβαση. Η κλινική φύση των παθικών συμβμάτων εμφανίζεται εντός των πρώτων πρώτων μηνών θεραπείας. Συνεπώς, τα επίπεδα παθικών τραυματισμών και καλοήγητων 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 συνάχεται να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα κατά τη διάρκεια των επόμενων δύο μηνών θεραπείας και περαιτέρω εφάρμοξη, π.χ. σε κάθε επίσκεψη του ασθενούς ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι αυξήσεις των παθικών ενζύμων (ALT, AST, αλκαλική φωσφοάση του αίματος (ALP), γάμμα γλουταμινική τρανσφεράση (GGT), βλ. παράγραφος 4.8) και της καλοήγητης ήπια αναστρέψιμη με τη μείωση της δόσης ή την προσωρινή διακοπή. Εάν παρατηρηθεί αύξηση των τρανσαμινών (AST ή ALT) $\geq 3 \times \text{ULN}$, συνιστάται μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Ofen και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Όταν οι τρανσαμινώσεις επιστρέψουν στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με Ofen μπορεί να συνεχιστεί στην πλήρη δόση (150mg δύο φορές την ημέρα) ή να ξεκινήσει σε ήπιου έως μειωμένη δόση (100mg δύο φορές την ημέρα), που μπορεί ακολουθεί να αυξηθεί στην πλήρη δόση (βλ. παράγραφος 4.2). Εάν οποιαδήποτε αύξηση στις παθικές δοκιμασίες σχετίζεται με κλινικά σημεία ή συμπτώματα παθικής βλάβης, π.χ. ίκτερο, η θεραπεία με Ofen θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Θα πρέπει να διερευνούνται ενδεικτικές αιτίες αύξησης των παθικών ενζύμων. Οι ασθενείς με χαμηλό οσκατικό βάρος ($\leq 65\text{kg}$), οι ασθενείς της Ασιατικής φυλής και οι γυναίκες έχουν υψηλότερο κίνδυνο αύξησης των παθικών ενζύμων. Η έκθεση στο nintedanib αυξήθηκε γραμμικά με την ηλικία του ασθενούς, το οποίο ενδείκνυται επίσης να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αυξήσεων των παθικών ενζύμων (βλ. παράγραφος 5.2). Συνιστάται στενή παρακολούθηση σε ασθενείς με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου. **Νεφρική λειτουργία:** Περιστατικά νεφρικής διαταραχής, ανεπάρκειας, σε ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση, όπως αναφέρθηκε με τη χρήση nintedanib (βλ. παράγραφος 4.8). Οι ασθενείς 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 (παραγράφος 4.2 Προσαρμογές της δόσης, **Αιμορραγία:** Η ανάλυση του υποόρου του αγγειακού ενδοθηλίου οφειλόμενου παράγοντα (VEGFR) μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κληρονομική προδιάθεση για αιμορραγία ή των ασθενών που λαμβάνουν πλέον δύο αντιπηκτικές ουσίες δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες. Μην σοβαρά και σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα, ορισμένα εκ των οποίων ήταν θανατηφόρα, όπως αναφέρθηκε στο διάγραμμα μετά την κυκλοφορία στην αγορά (συμπεριλαμβανομένων ασθενών που είτε λάμβαναν αντιπηκτική θεραπεία ή άλλα φαρμακικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν αιμορραγία είτε όχι). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με Ofen μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του αναμενόμενου κινδύνου. **Αντιπηκτική θρομβοεμβολική ασθένεια:** Οι ασθενείς με ιστορικό πρόσφατο εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είχαν αποβληθεί από τις κλινικές μελέτες. Στις κλινικές μελέτες, αρτηριακή θρομβοεμβολική επεισόδια αναφέρθηκαν όχι συχνά (Ofen 2,5% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,7% για την IPULSIS, Ofen 0,9% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,9% για την INBUILD, Ofen 0,7% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,7% για την SENSICUS). Στις μελέτες IPULSIS, ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών εμφάνισε έμφραγμα μυοκαρδίου στην ομάδα του Ofen.

(1,6%) σκληρική με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,5%), ενώ τα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με ιατρική καρδιακή νόσο ήταν εξαιρετικά σπάνια μεταξύ των ομάδων του Ofen και του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη INBUILD, έμφραγμα μυοκαρδίου εμφανίστηκε σε χαμηλή συχνότητα. Στην ομάδα του Ofen, 0,9% των ασθενών εμφάνισαν σκληρική νόσο, 0,9% στην μελέτη SENCIS, έμφραγμα μυοκαρδίου παρατηρήθηκε σε χαμηλή συχνότητα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,7%) και δεν παρατηρήθηκε 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 οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας. **Ανευρύσματα και αρτηριακή διαστολική:** Η χρήση αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ενισχύσει τον σχηματισμό ανευρύσματος και/ή αρτηριακών διαστολικών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προεκδικαστική υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ofen σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος. **Φλεβική θρομβοεμβολία:** Κλινικές μελέτες δεν παρατήρησαν αυξημένους κινδύνους φλεβικής θρομβοεμβολίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με nintedanib. Λόγω του μηχανισμού δράσης του nintedanib, οι ασθενείς θα μπορούσαν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης του γαστροεντερικού. Περιστατικά θρόμβωσης του γαστροεντερικού 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 κοιλιακή χώρα, προηγούμενο ιστορικό πεπτικού έλκους, εκκολαπματική νόσο ή σε ασθενείς που λαμβάνουν τακτικά κορτικοστεροειδή ή ΜΣΑΦ. Η θεραπεία με Ofen θα πρέπει να ξεκινά τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έναρξη στην κοιλιακή χώρα. Σε ασθενείς που εμφανίζουν θρόμβωση του γαστροεντερικού ή ισχαιμική κολίτιδα, η θεραπεία με Ofen θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα. Κατά εξάρτιση, το Ofen μπορεί να συσχετιστεί με την πλήρη απομάκρυνση της ισχαιμικής κολίτιδας και προεκδικαστική αξιολόγηση του κατάστασης του ασθενούς και άλλων παραγόντων κινδύνου. **Πρωτεϊνωσική νεφρωσική τύπου και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια:** Πολύ λίγα περιπτώσεις πρωτεϊνωσικής νεφρωσικής τύπου με ή χωρίς έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα ιστολογικά ευρήματα σε μεμονωμένες περιπτώσεις ήταν δύσκολο να απομονωθούν μικροαγγειοπάθεια με ή χωρίς νεφρική θρόμβωση. Υποστήριξη των συμπτωμάτων είναι απαραίτητη μετά τη διακοπή του Ofen, με υποεκλεκτική πρωτεϊνωσική σε ορισμένες περιπτώσεις, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα νεφρωσικού συνδρόμου. Οι αναστολές της οδού VEGF έχουν συσχετιστεί με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA), συμπεριλαμβανομένων πολύ λίγων αναφορών περιπτώσεων για το nintedanib. Εάν εμφανιστούν εργαστηρικά 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. **Υπέρταση:** Η χορήγηση του Ofen μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετρείται περιοδικά και όπως ενδεικνύεται κλινικά. **Πνευμονική υπέρταση:** Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Ofen σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση είναι περιορισμένα. Ασθενείς με σημαντική βαθύλη πνευμονική υπέρταση (καρδιακό δείκτης $\leq 2 \text{ L/min/m}^2$ ή πορεντερική έπικρουστένη/τρεπορστίνλη ή ο σοβαρό δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια) είναι αποκλεισμένοι από τις μελέτες INBUILD και SENCIS. Το Ofen δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική υπέρταση. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια πνευμονική υπέρταση συνιστάται προεκδικαστική παρακολούθηση. **Επιπλοκές πνευμονικής τραύματος:** Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη αναπνοή διαταραχής της επίλυσης τραύματος στις κλινικές μελέτες. Με βάση το μηχανισμό δράσης, το nintedanib ενδέχεται να επηρεάσει την επίλυση τραύματος. Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες για την επίδραση του nintedanib στην επίλυση τραύματος. Η θεραπεία με το Ofen θα πρέπει αποφευχθεί να ξεκινά μόνο ή - στην περίπτωση περιεχειρηματικής διακοπής - να συνεχίζεται στη θέση της κλινικής εκτίμησης της ικανοποίησης επίλυσης του τραύματος. **Συνοχηρότητα με πορεντίνες:** Σε μία ειδική φαρμακωμική μελέτη, ο συνοχηρότητα nintedanib με πορεντίνες διερευνήθηκε σε ασθενείς με IPF. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, δεν υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής φαρμακωμικής αλληλεπίδρασης ως προς τη φαρμακωμική μεταξύ του nintedanib και της πορεντίνης όταν χορηγούνται σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα της ομότητας στο πειραμα ασφαλείας και για τα δύο φαρμακωμικά προϊόντα, μπορεί να αναμένονται αθροιστικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων γαστροεντερικών και πνευμονικών ανεπιθύμητων συμβάντων. Η σχέση σφάλους - κινδύνου της ταυτόχρονης θεραπείας με πορεντίνες δεν είναι τεκμηριωμένη. **Επίδραση στο διάστημα QT:** Δεν παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QT για το nintedanib στο πρόγραμμα κλινικής δοκιμής (Παράγραφος 5.1). Επειδή μερικοί άνθρωποι της κίνησης της τυρώσης είναι γνωστοί από ασκούν επίδραση στο QT, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του nintedanib σε ασθενείς που ενδέχεται να εμφανίζουν παράταση του QTc. **Αλκαλική αντοχή:** Τα διαπιστωτικά προϊόντα οξέος είναι γνωστά ότι προκαλούν αλκαλικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών αναφυλαξιών, σε άτομα με αλκαλμία στο σήμα. Οι ασθενείς με γνωστή αλκαλμία στην πρωτεΐνη των φωσφωγόνων ενέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών αντιδράσεων στα παρασκευαστικά οξέας. **4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα**

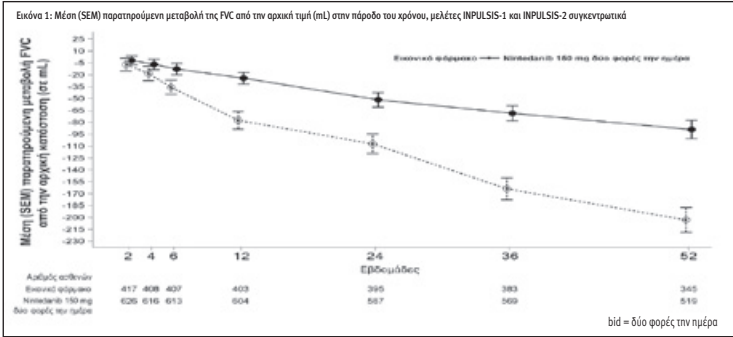
φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης: Ρ-γλυκο- πρωτεΐνη (P-gp): το nintedanib είναι ένα υποσטרάτο της P-gp (βλ. παρά- γραφο 5.2). Η συσχέτιση με τον ισχυρό αναστολέα της P-gp κετοκοναζόλη αύξησε την έκθεση στο nintedanib κατά 1,61 φορές με βάση την AUC και 1,83 φορές με βάση τη C_{max} σε μια ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων. Σε μια 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 συσχέτιση με ριφαμπικίνη σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο του nintedanib. Σε συσχέτιση με το Ofen, οι ισχυροί αναστολείς της P-gp (π.χ. κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη ή κυκλοσπορίνη) ενδέχεται να αυξήσουν την έκθεση στο nintedanib. Σε αυτές τις περιπτώ- σεις, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανάλξη στο nintedanib. Η διακρίριση των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να απαι- τεί προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης ή μόνιμη διακοπή της θερα- πείας με το Ofen (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ισχυροί επαγωγείς της P-gp (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη και St. John's Wort) βολοσολο- χοτό) ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση στο nintedanib. Θα πρέπει να εξεταστεί η επιλογή ενός εναλλακτικού του εναλλακτικού φαρμακευτικού προϊόντος με κυρίως ή ελάχιστα δυνατότητα επαγωγής της P-gp. **Ενζυμα κυτοχρώματος (CYP):** Μόνο ένας μικρός βαθμός της βιομετατροπής του nintedanib αποτελείται από οδούς CYP. Το nintedanib και οι μεταβολίτες του, το τρίπλο ελεύθερο οξύ BIBF 1202 και το γλυκουρονίδιο αυτού BIBF 1202 γλυκουρονίδιο, δεν αντέστειλαν ούτε προκάλεσαν επαγωγή των ενζύμων CYP σε προκλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2). Η πθο- νότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων με το nintedanib κατά τη συ- χέτιση με μεταβολισμό CYP θεωρείται επομένως μικρή. **Συσχέτιση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** Η συσχέτιση του nintedanib με από του στό- ματος ορμονικά αντισυλληπτικά δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική των από του στόματος ορμονικών αντισυλληπτικών σε σχετικό βαθμό (βλ. πα-ράγραφο 5.2). Η συσχέτιση του nintedanib με μόνιμους δεν μετέ- βαλε τη φαρμακοκινητική του nintedanib (βλ. παράγραφο 5.2). **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντιυπόληψη:** πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν θεραπεία με το Ofen να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας και να χρησιμοποιούν μεθόδους αντισυλληπτικής υψηλής αποτελεσματικότητας κατά την έναρξη, τη δια- ρεία και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Ofen. Το nintedanib δεν επηρεάζει σχετικό την έκθεση πλάσματος της αιθινυλο- στραδίου και της λεβονορβονόλης (βλ. παράγραφο 5.2). Η αποτελε- σματικότητα των από του στόματος ορμονικών αντισυλληπτικών ενδέχεται να μειωθεί από τον έμετο ή/και τη διάρροια ή άλλες καταστά- σεις όπου μπορεί να επηρεαστεί η απορρόφηση. Θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες που παίρνουν από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά οι οποίες παρουσιάζουν αυτές τις καταστάσεις, να χρησιμοποιούν ένα εναλλακτικό αντισυλληπτικό 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 δραστικής ουσίας (βλ. παράγραφο 5.3). Επειδή το nintedanib ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο και στον αν- θρώπο, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3), ενώ πριν από τη θεραπεία με Ofen, καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να γίνονται τεστ κύησης κατά πε- ρίπτωση. Θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες συνεχώς να ενημερω- νούνται τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό τους εάν μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ofen. Εάν οι ασθενείς μείνουν έγκυες ενώ λαμ- βάνει Ofen, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται 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 (ε 0,5% της χορηγούμενης δόσης) απεκκρίθηκαν στο γάλα θηλαζόντων αρου- ραίων. Ο κίνδυνος στα νεογνά/ ή βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με το Ofen. **Γονιμότητα:** Σύμφωνα με προκλινικές έρευνες δεν υπάρχουν στοιχεία διαταραχής της ανδρικής γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3). Από μελέτες υποκρόνης και χρόνιας τοξικότητας, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η γυναικεία γονιμότητα σε αρουραίους διαταράσσεται σε επίπεδο συστη- ματικής έκθεσης σύγκριση με εκείνη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο (MRHD) των 150mg δύο φορές την ημέρα (βλ. πα-ράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μη- χανημάτων:** Το Ofen έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων κατά τη θεραπεία με το Ofen. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Περιλήψη των προ- φίλ ασφαλείας:** Στις κλινικές μελέτες και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία στην αγορά, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπι-θύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση του nintedanib περιλάμ- βαναν διάρροια, ναυτία και έμετο, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, μείωση του βάρους και αυξημένες τιμές πατικών ενζύμων. Για τη δια- χείριση επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. παράγραφο 4.4. **Πί- ννακας ανεπιθύμητων ενεργειών:** Ο Πίνακας 1 παρέχει μια σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) ανά κατηγορία/οργανικό σύ-στημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατηγορία σοβα-ρότητας χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), αι σπάνιες (≥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 το διαθέσιμο δεδομένο).

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα πρωτεύοντος όρους	Συντόπια		
	Ισοπαθής πνευμονική ίνωση	Άλλες χρόνιες ινωτικές ILDs με προσδιορισμένο φαινόμενο	Διάμεση πνευ- μόνωση σχε- τιζόμενη με συστηματική σκληρίωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Θρομβοπενία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Μείωση του βάρους	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Μειωμένη όρεξη	Συχνές	Πολύ Συχνές	Συχνές
Απώδυστα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές			
Ευρύσχιση του μυοκαρδίου	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές			
Αμφοριμία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
(βλ. παράγραφο 4.4)			
Υπέρταση	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Ανιχνίσματα και αρτηριακή διαστολή	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
Παρακαταίδια	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Κολίτιδα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Φαρμακοεπαγόμενη παθολογική βλάβη	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Αυξημένα πατικά ένζυμα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αυξημένη αμνοανταφύραση της αλανίνης (ALT)	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Αυξημένη ασπαραγική αμνοανταφύραση (AST)	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αυξημένη γάμμα-γλουταμυλ- τρανσφεράση (GGT)	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπερκερατινίωση	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Αύξηση αλκαλικής φωσφοτάσης του αίματος (ALP)	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Εξήνωση	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Κνίση	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αλλεργία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Νεφρική ανεπάρκεια	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Όχι συχνές
(βλ. παράγραφο 4.4)			
Πρωτεϊνουρία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Διάρροια: Στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1), η διάρροια ήταν το συχνότερα αναφερόμενο συμβάν από το γαστρεντερικό που αναφέρθηκε. Στους περισσότερους ασθενείς, το συμβάν ήταν ήπιος έως μέτριος βαρύτητας. Πόσα από τα δύο τρίτα των ασθενών που εμφάνισαν διάρροια ανέφεραν την πρώτη εκδήλωση αυτής ήδη κατά τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας. Στους περισσότερους ασθενείς, τα συμβάντα αντιμετωπίστηκαν με αντιδιαρροϊκή αγωγή, μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Μια επισκόπηση των συμβάντων διάρροιας που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες παρατίθεται στον Πίνακα 2:			
Πίνακας 2: Διάρροια στις κλινικές μελέτες σε διάστημα 52 εβδομάδων.			
IMPULSIS			
	Εικονικό φάρμακο	Όφεν	
Διάρροια	18,4%	62,4%	
Σοβαρή διάρροια	0,5%	3,3%	
Διάρροια που οδήγησε σε μείωση της δόσης του Όφεν	0%	10,7%	
Διάρροια που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του Όφεν	0,2%	4,4%	
INBUILD			
	Εικονικό φάρμακο	Όφεν	
Διάρροια	23,9%	66,9%	
Σοβαρή διάρροια	0,9%	2,4%	
Διάρροια που οδήγησε σε μείωση της δόσης του Όφεν	0,9%	16,0%	
Διάρροια που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του Όφεν	0,3%	5,7%	
SENSCIS			
	Εικονικό φάρμακο	Όφεν	
Διάρροια	31,6%	75,7%	
Σοβαρή διάρροια	1,0%	4,2%	
Διάρροια που οδήγησε σε μείωση της δόσης του Όφεν	1,0%	22,2%	
Διάρροια που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του Όφεν	0,3%	6,9%	

	Εκρινόμενα φάρμακα	Ofen
INPULSIS		
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%
INBUILD		
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%
SENSCIS		
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 πατικά ενζύμα: Στις μελέτες INPULSIS, αύξηση των πατικών εν- ζύμων (βλ. παράγραφο 4.4) αναφέρθηκε σε 13,6% έναντι 2,6% των ασθεν- ών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Ofen και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στη μελέτη INBUILD, αύξηση των πατικών ενζύμων αναφέ- ρθηκε σε 22,6% έναντι 5,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Ofen και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στη μελέτη SENSCIS, αύξηση των πατικών ενζύμων αναφέρθηκε σε 13,2% έναντι 3,1% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Ofen και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι αυξήσεις των πατικών ενζύμων ήταν αναστρέψιμες και δεν σχετίζονταν με κλινική εκδήλωση πατικής νόσου. Για περισσότερες πληροφορίες σχε- τικά με ειδικούς πληθυσμούς, συνιστάμενα μέτρα και προσαρμογές της δο- σολογίας σε περίπτωση διάρροιας και αύξησης των πατικών ενζύμων, ανατρέξτε επιπρόσθετα στις παραγράφους 4.4 και 4.2, αντίστοιχα. **Αμφο- ραμία:** Στις κλινικές μελέτες, η συνιστώσα των ασθενών που εμφάνισαν αμφο- ραμία ήταν ελαφρώς υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ofen ή συσχέτιση μεταξύ των ασθενών διάρροιας (Ofen 10,3% έναντι εικονι- κού φαρμάκου 7,8% για την INPULSIS, Ofen 11,1% έναντι εικονικού φαρ-μάκου 12,7% για την INBUILD, Ofen 11,1% έναντι εικονικού φαρμάκου 8,3% για τη SENSCIS). Η μη σοβαρή επίπτωση αντιπροσώπευε το πιο συχνά αναφερόμενο αμφορροϊκό συμβάν. Σοβαρά αμφορροϊκά συμβάντα εμφα- νίστηκαν σε χαμηλή συχνότητα στις 2 ομάδες θεραπείας (Ofen 1,3% έναντι εικονικού φαρμάκου 1,4% για την INPULSIS, Ofen 0,9% έναντι εικονικού φαρμάκου 1,5% για την INBUILD, Ofen 1,4% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,7% για τη SENSCIS). Τα αμφορροϊκά συμβάντα μετά την κυκλοφορία στην αγορά συμπεριλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, το γαστρεντερικό, αναπνευστικό και κεντρικό νευρικό σύστημα, με συχνότερο το γαστρεντερικό (βλ. πα-ράγραφο 4.4). **Πρωτεϊνουρία:** Στις κλινικές μελέτες, η συνιστώσα των ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν πρωτεϊνουρία ήταν χαμηλή και συσχέτιση μεταξύ των ασθενών διάρροιας (Ofen 0,8% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,5% για την IN- PULSIS, Ofen 1,5% έναντι εικονικού φαρμάκου 1,8% για την INBUILD, Ofen 1,0% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,0% για τη SENSCIS). Δεν αναφέρθηκε νευρωσικό σύνδρομο στις κλινικές δοκιμές. Πολύ λίγες περιπτώσεις πρω- τεϊνουρίας νευρωσικού τύπου με ή χωρίς έκπτωση της νεφρικής λειτουρ- γίας έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα ιστολογικά ευρήματα σε μεμονωμένες περιπτώσεις ήταν συμβατά με σπειραματική μικροangiοπάθεια με ή χωρίς νεφρωτικό θρόμβωση. Υποστροφή των συμ- πτωμάτων έχει παρατηρηθεί μετά 2 διακοπές του Ofen, με υπολειμματική πρωτεϊνουρία σε ορισμένες περιπτώσεις. Θα πρέπει να εξεταστεί το εν-δεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύ- σσουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα νευρωσικού συνδρόμου (βλ. παράγρα- φο 4.4). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η ανα-φορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οδών κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επι-τρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρ-μακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να ανα-φέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμά- κων. Μεσογείων 284, GR-15562 Καλλιθέα, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/ 337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>, Κύπρος: Φαρ-μακοκεντρικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία. Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608608, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy, **4.9 Υπερδοσολογία:** Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο ή θεραπεία για την υπερδο- σολογία από Ofen. Δύο ασθενείς στο ογκολογικό πρόγραμμα έλαβαν υπερδο- σολογία με ένα μέγιστο 600mg δύο φορές την ημέρα έως και οκτώ ημέρες. Οι παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του nintedanib, δηλ. αυξημένα πατικά εν- ζύμα και συμπτώματα από το γαστρεντερικό. Αμφοτέρω οι ασθενείς αναφέ- ρονταν από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Στις δοκιμές INPULSIS, ένας ασθενής εκτίχθηκε κατά λάθος σε μια δόση 600mg ημερησίως για ένα σύν-ολο 21 ημερών. Ένα μη σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (ναυσέμεση/ηπατίτιδα) εμφανίστηκε και επιλύθηκε κατά το διάστημα της χορήγησης λανθασμένης δόσης, χωρίς εκδήλωση άλλων αναφερόμενων συμβάντων. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και η γενικά υποστη- ρικτικά μέτρα να ξεκινούν όπως χρειάζεται. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗ- ΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιθηλιακή φάρμακα, αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης, κω- δικός ATC: L01EX09. **Μηχανισμός δράσης:** Το nintedanib είναι ένα μικρό μόριο, αναστολέας της κινάσης της τυροσίνης συμπεριλαμβανομένων των υποδοχών του αυξητικού παράγοντα που παράγεται από το αμειωτικό (PDGFR) α και β, των υποδοχών του αυξητικού παράγοντα των νωβλαστών (VEGFR) 1-3 και των VEGFR 1-3. Επιπρόσθετα, το nintedanib αναστέλλει τις κινάδες Lck (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης ειδική για τη λεμφοκυτταρίτιδα), Lyn (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης), Src (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης πρωτο-ογκογονόνο src) και CSF1R (υποδοχέας παράγοντα της διέ- γερσης σπινθηρίων 1). Το nintedanib δεμεθυλεται ανταγωνιστικά στη θέση πρόσδεσης της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) αυτών των κινωσών και εμποδίζει τις ακόλουθες ενδοκυτταρικές μεταφορές σημάτων, οι οποίες έχει καταδειχθεί ότι συμμετέχουν στην παθολογία της αναδιάρθρωσης του νευρικού ιστού στις διάμεσες πνευμονοπάθειες. **Φαρμακοκινητικές επιδόσεις:** Στις *in vitro* μελέτες με χρήση ανθρώπινων κυττάρων, το nintedanib έχει καταδειχθεί ότι αναστέλλει διαδικασίες που θεωρούνται ότι συμμετέχουν στην εκκίνηση της παθολογίας της ίνωσης, στην απελευ- θέρωση προ-νευρικών διαμεσοκρινών από μονοκύτταρο του περιφερικού αίματος και πόλωση των μακροφάγων σε εναλλακτικό ενεργοποιημένο μορ- φολογία. Το nintedanib έχει καταδειχθεί ότι αναστέλλει θεμελιώδεις διερ- γασίες στην ίνωση οργάνων, στον πολυπλασμοισμό και τη μεταμόρφωση των νωβλαστών και στη μετατροπή στον ενεργό φαινότυπο των μυοϊνωβα- στών, καθώς και στην έκκριση της εξωκυτταρικής ουσίας. Σε μελέτες σε ζώα



σε πολλαπλά μοντέλα IPF, SSC/SSc-ILD, ILD σχετιζόμενης με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) και ίνωση άλλων οργάνων, το nintedanib έχει δείξει αντιφλεγμονώδεις και αντι-ινωτικές δράσεις στον πνεύμονα, στο δέρμα, στην καρδιά, στον νεφρό και στο ήπαρ. Το nintedanib δόσκει επίσης αγγειακή δράση. Μείωσε την απόπτωση των δερματικών μικροαγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων και εξασθένησε την πνευμονική αγγειακή αναδιόρθωση μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, το πάχος των πνευμονικών αγγειακών τοιχωμάτων και το ποσοστό των αποφραγμένων πνευμονικών αγγείων. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF): Η κλινική αποτελεσματικότητα του nintedanib έχει μελετηθεί σε ασθενείς με IPF σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III με πανομοιότυπο σχεδιασμό (INPULSIS-1 (1199.32) και INPULSIS-2 (1199.34)). Οι ασθενείς με αρχική τιμή FVC < 50% της προβλεπόμενης ή με διαχυτική ικανότητα μονοεξιδίου του άνθρακα (DLCO με διόρθωση ως προς την αιμοσφαιρίνη) < 30% της προβλεπόμενης στην αρχική κατάσταση αποκλείστηκαν από τις δοκιμές. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:2 σε θεραπεία με Όφεν 150mg ή εικονικό φάρμακο δύο φορές την ημέρα για 52 εβδομάδες. Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της βίαιης ζωτικής χωρητικότητας (FVC). Τα βασικά δεδομένα τελικού σημείου 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 παράδειξη 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) στις μελέτες INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα τους – ομάδα που έλαβε θεραπεία.

INPULSIS-1		
	Εικονικό φάρμακο	Όφεν 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 ¹		125,3
95% CI		(77,7, 172,8)
p-τιμή		<0,0001
INPULSIS-2		
	Εικονικό φάρμακο	Όφεν 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 ¹		93,7
95% CI		(44,8, 142,7)
p-τιμή		0,0002
INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά		
	Εικονικό φάρμακο	Όφεν 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 ¹		109,9
95% CI		(75,9, 144,0)
p-τιμή		<0,0001

¹ Υπολογιζόμενη με βάση ένα μοντέλο τυχαίου συντελεστή πολυπρόσμων (random coefficient regression model).

CI: διάστημα εμπιστοσύνης

Σε μία ανάλυση ευαισθησίας με την παραδοχή ότι σε ασθενείς με οποιαδήποτε δεδομένα την εβδομάδα 52 η έκπτωση της FVC μετά την τελευταία παρα-

τηρήσεια τιμή θα ήταν η ίδια με όλων των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, η προσαρμοσθείσα διαφορά στον ετήσιο ρυθμό έκπτωσης μεταξύ του nintedanib από 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 ορίστηκε ως οι ασθενείς με απόλυτη έκπτωση στην προβλεπόμενη FVC ως μεγαλύτερη από 5% (ένος ουδός ενδεικτικός 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 αντιπληκτικού 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.

INPULSIS-1		
	Εικονικό φάρμακο	Όφεν 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	Όφεν 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	Όφεν 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 FVC ¹	256 (60,5)	447 (70,1)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Λόγος πιθανοτήτων		1,58
95% CI		(1,21, 2,05)
p-τιμή ²		0,0007

¹ Ανταποκρινόμενοι ασθενείς είναι εκείνοι χωρίς απόλυτη έκπτωση μεγαλύτερη από 5% ή 10% στην προβλεπόμενη FVC %, ανάλογα με τον ουδό με μια αξιολόγηση της FVC σε 52 εβδομάδες.

² Με βάση μια λογαριθμική κατάταξη (Log-rank test).

Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου (ε 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 μια 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 ≥ 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.

INPULSIS-1		
	Εικονικό φάρμακο	Όφεν 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	Όφεν 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	Όφεν 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 πολυπρόσμων 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 (3,53) 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 μετρείται με τη συνολική βαθμολογία SGRQ, είναι μέτρια, υποδηλώνοντας μικρότερη επίδραση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Χρόνος έως την πρώτη οξεία παράδειξη της IPF: Στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών INPULSIS, ένας αριθμητικά χαμηλότερος κίνδυνος για την πρώτη οξεία παράδειξη 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 συχνότητας των ασθενών με οξείες παροξυστικές της IPF σε 52 εβδομάδες και του χρόνου έως την πρώτη παράδειξη με βάση τα αναφερόμενα από τον ερευνητή συμβάντα στις μελέτες INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία

άλλα ινιτικά πρότυπα στην HRCT (τιμή p αλληλεπίδρασης 0,2268) (Εικόνα 2). Τα αποτελέσματα της επίδρασης του Ofen στη μείωση του ετήσιου ρυθμού έκπτωσης της FVC επιβεβαιώθηκαν από όλες τις προκαθορισμένες αναλύσεις ευαισθησίας και αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στις προκαθορισμένες υποομάδες αποτελεσματικότητας: φύλο, ηλικιακή ομάδα, φυλή, αρachή FVC % της προβλεπόμενης και αρachή υποκείμενη κλινική διάγνωση ILD κατά ομάδες. Η Εικόνα 3 παρουσιάζει την εξέλιξη της μεταβολής στην FVC από την αρχική τιμή στην πάροδο του χρόνου στις ομάδες θεραπείας. Επιπλέον, ευνοϊκές επιδόσεις του Ofen 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 nintedanib (-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 ορίστηκαν ως οι ασθενείς με σχετική έκπτωση της FVC % της προβλεπόμενης όχι μεγαλύτερη από 5%, ήταν υψηλότερη στην ομάδα του Ofen 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	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν 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 πιθανοτήτων 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 πιθανοτήτων ²	1,42	
95% CI	(1,04, 1,94)	
Ονομαστική τιμή p	0,0268	

¹ Ανταποκρίνεσθαι 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 ανταποκρίνεσθαι).

² Με βάση ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με συνεχή συμμεταβλητή αρachής FVC % της προβλεπόμενης και διακριτή συμμεταβλητή πρότυπο HRCT.

Χρόνος έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της ILD ή τον θάνατο: Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών που τουλάχιστον ένα συμβάν πρώτης οξείας παρόξυνσης της ILD ή θάνατο ήταν 13,9% στην ομάδα του Ofen 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% στον κίνδυνο πρώτης οξείας παρόξυνσης της ILD ή θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν Ofen σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Εικόνα 4). **Ανάλυση επιβίωσης:** Ο κίνδυνος θανάτου ήταν χαμηλότερος στην ομάδα του Ofen 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 Ofen σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. **Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου (≥ 10% απόλυτη έκπτωση της FVC % της προβλεπόμενης) ή τον θάνατο:** 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 Ofen. Το ποσοστό των ασθενών που συμβάν ήταν 40,4% στην ομάδα του Ofen 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 Ofen σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. **Ποιότητα ζωής:** Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία K-BILD την εβδομάδα 52 ήταν -0,79 μονάδες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και 0,55 στην ομάδα του Ofen. 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 δυσπνοίας του ερωτηματολογίου Living with pulmonary fibrosis (L-PF) την εβδομάδα 52 ήταν 4,28 στην ομάδα του Ofen σε σύγκριση με 7,81 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων υπέρ του Ofen 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 Ofen σε σύγκριση με 4,25 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων υπέρ του Ofen ήταν -6,09 (95% CI: -9,65, -2,53, ονομαστική τιμή p=0,0008). **Διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD):** Η κλινική αποτελεσματικότητα του Ofen έχει μελετηθεί σε ασθενείς με SSc-ILD σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III (SEN-SCIS). Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν 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 υποομάδα ιστορικού τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) θώρακος που είχε διενεργηθεί εντός των προηγούμενων 12 μηνών. Ένα σύνολο 580 ασθενών τυχοπονηθήκαν και αναλογιστοί 1:1 για να λάβουν είτε Ofen 150mg bid είτε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για τουλάχιστον 52 εβδομάδες, από τους οποίους 576 ασθενείς έλαβαν θεραπεία. Η τυχοπονητική στρατηγική βασόταν εντοπισμό αντιστοιχιών έναντι της τοποανομοιογένειας (ATA). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρέμειναν στην τυχοπονημένη θεραπεία της μελέτης για έως 100 εβδομάδες (διάμεση έκθεση στο Ofen 15,4 μήνες, μέση έκθεση στο Ofen 14,5 μήνες). Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC σε 52 εβδομάδες. Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στην τροποποιημένη Βαθμολογία Δέρματος κατά Rodnan (mRSS) την εβδομάδα 52 και η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία στο Αναπνευστικό 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 διάχυτη δερματική σκλήρυνση (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 έλαβαν σταθερή θεραπεία με μοκλοφαινόλη (46,5% μοκλοφαινόλη μορετίλη, 5,9% μοκλοφαινόλη νάτριο, 0,5% μοκλοφαινόλη οξύ). Το προφίλ ασφαλείας σε ασθενείς με ήπιες μοκλοφαινόλες κατά την έναρξη ήταν αναγνωρίσιμο. **Επίσχεση ρυθμός έκπτωσης της FVC:** Ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (ml) σε διάστημα 52 εβδομάδων μειώθηκε σημαντικά κατά 41,0ml σε ασθενείς που λάμβαναν Ofen σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (Πίνακας 10), το οποίο αντιστοιχεί σε σχετική αποτελεσματικότητα 43,8%.

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

	Εικονικό φάρμακο	Ofen 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 ²		41,0
95% CI		(2,9, 79,0)
τιμή p		<0,05

¹ Με βάση έναν τυχαίο συντελεστή παλινδρόμησης με σταθερές κατηγορικές επιδόσεις της θεραπείας, εντοπισμό ATA, φύλο, σταθερές ενδείξεις επιδόσεων του χρόνου, αρachή FVC [ml], ηλικία, ύψος και συμπεριλαμβανομένων των αλληλεπιδράσεων θεραπείας-χρόνου και αρachής τιμής-χρόνου. Η τυπική επίδραση συμπεριλήφθηκε για το ετήσιο ανά ασθενή σημείο τιμής και τον χρόνο. Τα σφάλματα μεταξύ των ασθενών μοντελοποιήθηκαν μέσω ενός μη δομημένου πίνακα μεταβλητότητας συμμεταβλητότητας. Η δοσομετρική διακρίσιμη μοντελοποιήθηκε μέσω ενός πίνακα μεταβλητότητας-συμμεταβλητότητας ανισομερών μεταβλητότητας.

Η επίδραση του Ofen στη μείωση του ετήσιου ρυθμού έκπτωσης της FVC ήταν παρόμοια σε όλες τις προκαθορισμένες αναλύσεις ευαισθησίας (π.χ. κατά ηλικία, φύλο και χρήση μοκλοφαινόλης). 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 Ofen στην επιβράδυνση της εξέλιξης της SSc-ILD. Επιπλέον, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα του Ofen είχαν απόλυτη έκπτωση της FVC > 5% της προβλεπόμενης (20,6% στην ομάδα του Ofen 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 Ofen 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 θεραπείας. Μία διερευνητική ανάλυση δεδομένων έως 100 εβδομάδες (μέγιστη διάρκεια θεραπείας στη SENSCIS) έδειξε ότι η δράση του Ofen κατά τη διάρκεια της θεραπείας ως προς την επιβράδυνση της εξέλιξης της SSc-ILD πορεύτηκε και πέρα από τις 52 εβδομάδες.

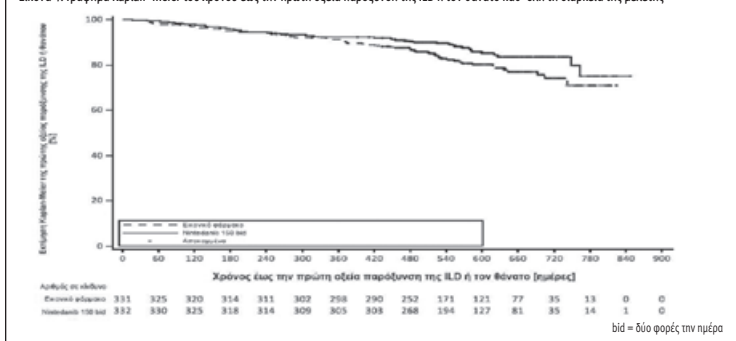
Πίνακας 11: Απόλυτη μεταβολή της FVC από την αρχική τιμή (ml) την εβδομάδα 52

	Εικονικό φάρμακο	Ofen 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

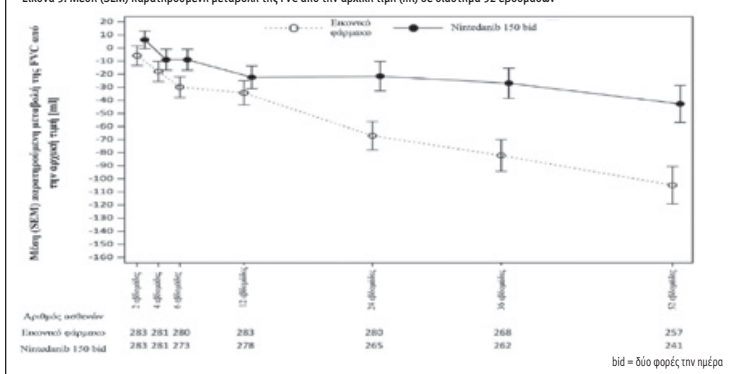
¹ Με βάση το Μικτό Μοντέλο για Επαναλαμβανόμενες Μετρήσεις (MMRM), με σταθερές κατηγορικές επιδόσεις εντοπισμού ATA, επίσκεψης, αλληλεπιδράσεων θεραπείας-επίσκεψης, αλληλεπιδράσεων αρachής κατάστασης-επίσκεψης, ηλικίας, φύλου και ύψους. Η επίσκεψη ήταν η επαναλαμβανόμενη μέτρηση. Τα σφάλματα μεταξύ των ασθενών μοντελοποιήθηκαν μέσω ενός μη δομημένου πίνακα διασποράς-συνδιασποράς.

Η προσαρμοσμένη μέση τιμή βασίστηκε σε όλους τους αναλυόμενους ασθενείς στο μοντέλο (όχι μόνο ασθενείς με αρχική τιμή και μέτρηση την εβδομάδα 52).

Εικόνα 4: Γράφημα Kaplan-Meier του χρόνου έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της ILD ή τον θάνατο 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

	Εκκίνηση 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 (ανά εκκίνηση φάρμακου)		
Διαφορά ¹	1,15	
95% CI	(0,09, 2,21)	
τιμή p	0,05	

¹ Με βάση έναν τυκικό συντελεστή παλινδρόμησης με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις της θεραπείας, εντασιμός ΑΤΑ, σταθερές συνεκτικές επιδράσεις του χρόνου, αρχικής FVC (% προβλ.) και συμπεριλαμβανομένων των αλληλεπιδράσεων θεραπείας-χρόνου και αρχικής τιμής-χρόνου. Η τυκική επίδραση συμπεριλήφθηκε για το ειδικό ανά ασθενή σημείο ταίγης και του χρόνου. Το σφάλμα εντός του ασθενή μοντελοποιήθηκαν μέσω ενός μη δομημένου πίνακα διασποράς-συνδιασποράς.

Η μεταβολική διακύμανση μοντελοποιήθηκε μέσω ενός πίνακα μεταβλητότητας-συμμεταβλητότητας συνιστωσών μεταβλητότητας.

Μεταβολή από την αρχική τιμή στην τροποποιημένη Βαθμολογία Δεσμός κατά Roshan (mRSS) την εβδομάδα 52: Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία mRSS την εβδομάδα 52 ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας του Ofen (-2,17 (95% CI -2,69, -1,65)) και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (-1,96 (95% CI -2,48, -1,45)). Η προσαρμοσμένη 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 Αναμενόμενο Ερωτηματολόγιο του St. George (SGRQ) την εβδομάδα 52: Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία SGRQ την εβδομάδα 52 ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας του Ofen (-0,81 (95% CI -0,92, -0,55)) και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (-0,88 (95% CI -1,25, -0,82)). Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 1,69 (95% CI -0,73, 4,12; $p = 0,1711$). Ανάλυση επιβίωσης: Η θνησιμότητα κατά τη διάρκεια όλων της μελέτης ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας του Ofen (N = 39, 3,5%) και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (N = 39, 3,1%). Από την ανάλυση του χρόνου έως τον θάνατο κατά τη διάρκεια όλων της μελέτης προέκυψε HR 1,16 (95% CI 0,47, 2,84; $p = 0,7533$). **Διάστημα QT:** Σε μία ειδική μελέτη σε ασθενείς με νεφροκατακλυτικό καρκίνο, οι μετρήσεις QT/QTc παρατηρήθηκαν και έδειξαν ότι μία εφάπαξ δόση από στόματος δόσης 200mg nintedanib, καθώς και πολλαπλές δόσεις από στόματος δόσης 200mg nintedanib που χορηγήθηκαν δύο φορές την ημέρα για 15 ημέρες δεν παρέτειναν το διάστημα QTc. Παιδιατρικές πληθυσμούς: Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλοχρήση από την υποκείμενη υποβολή των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ofen σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην IPF [βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση]. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Απορρόφηση: Το nintedanib έφτασε τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος περίπου 2-4 ώρες μετά από στόματος χορήγηση ως καψάκιο μαλακό ζελατίνης κάτω από συνθήκες άσπισης (έξυρος 0,5-8 ώρες). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας δόσης 100mg ήταν 4,69% (90% CI: 3,615-6,078) σε υγιείς εθελοντές. Η απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητα μειώθηκαν από επιδράσεις των μεταγενημένων και σωματικών μεταβολών πρώτης δόσης. Η αναλογικότητα της δόσης καταδείχθηκε με την αύξηση της έκθεσης στο nintedanib (έξυρος δόσης 50-450mg μία φορά την ημέρα και 150-300mg δύο φορές την ημέρα). Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάσταση στο πλάσμα επιτεύχθηκαν εντός μιας εβδομάδας χορήγησης το απόγευμα. Μετά από την πρόληψη τροφής, η έκθεση στο nintedanib αυξήθηκε κατά 20% περίπου σε σύγκριση με τη χορήγηση σε συνθήκες νηστείας (CI: 95, 3-152,5%) και υπήρξε καθυστέρηση της απορρόφησης (δύο φορές tmax σε νηστεία: 2,00 ώρες, σε σίτιση: 3,98 ώρες). **Κατανάλωση:** Το nintedanib ακολουθεί τουλάχιστον διαρκή κινητική κατανομή. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση, παρατηρήθηκε σύμφωνη όγκος κατανομής (Vss: 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 μεζήνα πρωτεΐνη δέσμευσης. Το nintedanib καταναλώνεται κατά κύριο λόγο στο πλάσμα με αναλογία αμύγας προς πλάσμα 0,869. **Βιομεταβολισμός:** Η κύρια μεταβολική αντίδραση για το nintedanib είναι η υδρολυτική διάσπαση από εστέρας που οδηγεί στο τμήμα ελεύθερο υδρόξυ BIFB 1202. Το BIFB 1202 υφίσταται κάποια γλυκουρονόμηση από ένζυμα της οικογένειας 5'-δифωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT), δίνοντας UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 και UGT 1A10 σε BIFB 1202 γλυκουρονόδιο. Μόνο ένας μικρός βαθμός της βιομεταβολής του nintedanib αποτελείται από οξείδιο CYP, με το CYP 3A4 να είναι το κύριο ένζυμο που συμμετέχει. Ο μετρίου εξαρτώμενο από το CYP μεταβολίδης ήταν δυνατόν να ανιχνευτεί στο πλάσμα στη μελέτη ADME στον άνθρωπο. *In vitro*, ο εξαρτώμενος από το CYP μεταβολισμός ευθύνεται για περίπου το 5% σε σύγκριση με περίπου 5% της διάσπασης του εστέρα. Κανένα εκ των προκλόνων, BIFB 1202 και BIFB 1202 γλυκουρονόδιο δεν ανιχνεύονται ούτε προκαλούν επαγωγή των ενζύμων CYP σε προκλόνικές μελέτες. Επομένως, αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων μεταξύ του nintedanib και των υποστηρικτών του CYP, των αναστολέων του CYP ή των επαγωγών του CYP δεν αναμένονται. **Αποβολή:** Η κύρια κλάση πλάσματος μετά την ενδοφλέβια έγχυση ήταν υψηλή (CL: 1.390ml/min, 28,8% gCV). Η απέκκριση από το σώμα αμετάβλητης δραστικής ουσίας εντός 48 ωρών ήταν περίπου το 0,05% της δόσης (31,5% gCV) μετά την από στόματος χορήγηση 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 ακετιλζίνης με το φάρμακο ραδιενέργειας μετά την από στόματος χορήγηση [¹⁴C] nintedanib ήταν μέσω ολικής 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 αντανάκλαση θεωρήθηκε πλήρης (περίπου 90 %) εντός 4 ημερών από τη χορήγηση. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του nintedanib ήταν μεταξύ 10 και 15 ωρών (90%CΙ περίπου 50%). **Γραμμοκίνητο/μη γραμμοκίνητο:** Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) του nintedanib μπορεί να θεωρηθεί γραμμική σε σχέση με το χρόνο (βλ. από τα δεδομένα εφάπαξ δόσης μπορούν να εξαχθούν τα δεδομένα πολλαπλών δόσεων). Η συσσώρευση μετά από πολλαπλή χορήγηση ήταν 1,04 φορές για τη Cmax και 1,38 φορές για την AUC₀₋₂₄. Οι καλύτερες συγκεντρώσεις του nintedanib παραμένουν σταθερές για πάνω από ένα χρόνο. **Μεταφορά:** Το nintedanib είναι ένα υπόσπασμα της P-gp. Για το δυναμικό αλληλεπιδράσεων του nintedanib με αυτόν τον μεταφορέα, βλ. παράγραφο 4.5. Το nintedanib καταδείχθηκε ότι δεν είναι υπόσπασμα ή αναστολέας των OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ή MRP-2 *in vitro*. Το nintedanib δεν ήταν επίσης υπόσπασμα του BCRP. Μόνο ένα ασθενές δυναμικό αναστολής στους OCT-1, BCRP και P-gp παρατηρήθηκε *in vitro* που θεωρείται μικρή κλινική σημασία. Το ίδιο ίσχυε για το nintedanib ως υπόσπασμα 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 προοδευτικό φαινόμενο, ασθενείς με SSC-ILD και ασθενείς με καρκίνο. Με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής πληθυσμού (PopPK) οι ασθενείς με IPF και μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (MMKT) (N=1191) και περιφερικές διενεργήσεις, η έκθεση στο nintedanib δεν επηρεαζόταν από το φύλο (διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος), την ηλικία και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (υπολογισμένη με βάση την κάθαρση κρεατινίνης), την κατανομή αλκοόλ ή το γονότυπο της P-gp. Ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού (PopPK) έδειξαν μέτριες επιδράσεις στην έκθεση σε nintedanib ανάλογα με την ηλικία, το σωματικό βάρος και τη φυλή (βλ. παρακάτω). Με βάση την υψηλή διακύμανση της έκθεσης μεταξύ των ομάδων που παρατηρήθηκε, αυτές οι μέτριες επιδράσεις δεν θεωρήθηκαν κλινικά σχετικές (βλ. παράγραφο 4.4). **Νέκρια:** Η έκθεση στο nintedanib αυξήθηκε γραμμικά με την ηλικία. Η AUC₀₋₂₄ σε μετέωλη 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 φαρμακοκινητικής πληθυσμού (PopPK), παρατηρήθηκε μια αύξηση 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 παιδιατρικούς πληθυσμούς. **Σωματικό βάρος:** Παρατηρήθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ του σωματικού βάρους και της έκθεσης στο nintedanib. Η AUC₀₋₂₄ αυξήθηκε κατά 25% για έναν ασθενή 50kg (5^η εκατοστιαία) και μειώθηκε κατά 19% για έναν ασθενή 100kg (95^η εκατοστιαία) σχετικά με έναν ασθενή με το διάμεσο βάρος των 71,5kg. **Φύλη:** 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 ενώ ήταν κατά 16 - 22% χαμηλότερη σε Κορεάτες σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος). Το δεδομένο από μισούς ασθενείς ήταν πολύ περιορισμένο αλλά στο ίδιο εύρος όπως και για τους Καυκάσιους. **Παιδική δυσλειτουργία:** Σε μία ειδική μελέτη εφάπαξ δόσης φάσης I και σε σύγκριση με υγιή άτομα, η έκθεση στο nintedanib βόσει της Cmax και της AUC ήταν 2,2 φορές υψηλότερη σε εθελοντές με ήπια παιδική δυσλειτουργία (Child Pugh A, 90% CI 1,3 - 3,7 για τη Cmax και 1,2 - 3,8 για την AUC, αντίστοιχα). Σε εθελοντές με μέτρια παιδική δυσλειτουργία (Child Pugh B), η έκθεση ήταν 7,6 φορές υψηλότερη βόσει της Cmax (90% CI 4,4 - 13,2) και 8,7 φορές υψηλότερη (90% CI 5,1 - 13,1) βόσει της AUC, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Άτομα με σοβαρή παιδική δυσλειτουργία (Child Pugh C) δεν έχουν μελετηθεί. **Ταυτόχρονη θεραπεία με προπενιδόλη:** Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συγκοπή του nintedanib με προπενιδόλη διενεργήθηκε σε ασθενείς με IPF. Η ομάδα 1 έλαβε μία εφάπαξ δόση 150mg nintedanib πριν και μετά την τιτλοποίηση της δόσης προς το πάνω στο 801mg προπενιδόλης τρεις φορές την ημέρα σε σταθερή κατάσταση (N=20 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία). Η ομάδα 2 έλαβε θεραπεία σταθερής κατάστασης 801mg προπενιδόλης τρεις φορές την ημέρα και είχε καθορισμό του ΦΚ προφίλ πριν και μετά από τουλάχιστον 7 ημέρες συγκοπή/συνδυασμένης θεραπείας με 150mg nintedanib δύο φορές την ημέρα (N=17 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία). Στην ομάδα 1, οι προσαρμοσμένες λόγους γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 93% (5% - 151%) και 96% (70% - 131%) για Cmax και AUC₀₋₂₄ του nintedanib, αντίστοιχα (n=12 για ενδοστατική σύγκριση). Στην ομάδα 2, οι προσαρμοσμένες λόγους γεωμετρικού μέσου (90% CI) ήταν 97% (86% - 110%) και 95% (86% - 106%) για Cmax,ss και AUC₀₋₂₄ της προπενιδόλης, αντίστοιχα (n=12 για ενδοστατική σύγκριση). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, δεν υπάρχουν ενδείξεις σχετικής φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων μεταξύ του nintedanib και της προπενιδόλης όταν χορηγούνται σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 4.4). **Ταυτόχρονη θεραπεία με μοσενατίνη:** Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συγκοπή του Ofen με μοσενατίνη διενεργήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Τα άτομα έλαβαν μία εφάπαξ δόση 150mg Ofen πριν και μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 125mg μοσενατίνης δύο φορές την ημέρα σε σταθερή κατάσταση. Οι προσαρμοσμένες λόγους γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 103% (86% - 124%) και 99% (91% - 107%) για Cmax και AUC₀₋₂₄ του nintedanib, αντίστοιχα (n=13), υποδηλώνοντας ότι η συγκοπή του nintedanib με μοσενατίνη δεν μετράβελε τη φαρμακοκινητική του nintedanib. **Ταυτόχρονη θεραπεία με από στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά:** Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, γυναικείες ασθενείς με SSC-ILD έλαβαν μία εφάπαξ δόση συνδυασμού 30 mg αιθινυλοστροδιδόλης και 150 mg λεβονοργεστρέλης πριν και μετά τη χορήγηση δόσης 150mg nintedanib δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 10 ημέρες. Οι

προσαρμοσμένοι λόγους γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 117% (108% - 127%, Cmax) και 101% (93% - 111%, AUC₀₋₂₄) για την αιθινυλοστροδιδόλη και 101% (90% - 111%, Cmax) και 96% (91% - 102%, AUC₀₋₂₄) για τη λεβονοργεστρέλη, αντίστοιχα (n=15), υποδεικνύοντας ότι η συγκοπή του nintedanib δεν είχε σχετική επίδραση στην έκθεση πλάσματος της αιθινυλοστροδιδόλης και της λεβονοργεστρέλης. **Στάθ έκθεσης-αντανάκλαση:** Οι αναλύσεις έκθεσης-αντανάκλασης ασθενών με IPF και άλλες χρόνιες πνευμονικές ILDs με προοδευτικό φαινόμενο έδειξαν ασθενή σχέση μεταξύ της έκθεσης πλάσματος στο πλάσμα και αυξήσεων της ALT και/ή AST. Η πραγματική χορηγούμενη δόση θα μπορούσε να αποτελεί καλύτερο παραγοντικό παράγοντα για τον κίνδυνο εμφάνισης διάρροιας οποιασδήποτε βαρύτητας, ακόμα και εάν η έκθεση στο πλάσμα ως καθοριστικός παράγοντας κινδύνου δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.4). **5.3 Προκλόνια δεδομένα για την ασφαλή: Γενική τοξικολογία:** Μελέτες Εξοικονομίας εφάπαξ δόσης σε αρουραίους και ποντίκια υποδεικνύουν χαμηλό κίνδυνο οξείας τοξικότητας του nintedanib. Σε τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, οι ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πίκνηση επιφυσιακών πλάκων, αλλοιώσεις κοπτήρων) σχετίζονται κυρίως με το μηχανισμό δράσης (π.χ. αναστολή του VEGF-2) του nintedanib. Αντίθετα οι αλλαγές είναι γνωστές από άλλους αναστολείς του VEGF-2 και μπορούν να θεωρηθούν αποτέλεσμα της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class effects). Διάρροια και έμετος που συνδυάζονται από μειωμένη κατακόρυφη τροφή και απώλεια σωματικού βάρους παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε μη τρωκτικά. Δεν υπήρξαν ενδείξεις αύξησης των πατικών ενζύμων σε αρουραίους, σκύλους και πηκούς χοιροπόους. Ήπιες αυξήσεις των πατικών ενζύμων, οι οποίες δεν οφειλόταν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διάρροια, παρατηρήθηκαν μόνο σε πηκούς thesus. **Αναπαραγωγική τοξικότητα:** Σε αρουραίους, η εμβρυϊκή θνησιμότητα και οι τετατογόνες επιδράσεις παρατηρήθηκαν με επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) 150mg δύο φορές την ημέρα. Παρατηρήθηκαν επίσης επιδράσεις στην ανάπτυξη του οστικού σκελετού και την ανάπτυξη των μεγάλων αρτηριών σε υποπεριεπαιστωμένα έμβρυα έκθεσης. Σε κουνέλια, η εμβρυϊκή θνησιμότητα και οι τετατογόνες επιδράσεις παρατηρήθηκαν με μία έκθεση περίπου 3 φορές χαμηλότερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) αλλά αμφοτέρωθεν επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη του οστικού σκελετού και της καρδιάς παρατηρήθηκαν ήδη με μία έκθεση χαμηλότερη από αυτήν στην MRHD 150mg δύο φορές την ημέρα. Σε μία μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, οι επιδράσεις στην προ- και μεταγεννητική ανάπτυξη παρατηρήθηκαν με μία έκθεση χαμηλότερη από την MRHD. Μία μελέτη ανδρικής γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης έως και την εμφύτευση σε αρουραίους δεν αποκάλυψε επιδράσεις στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα και την ανδρική γονιμότητα. Σε αρουραίους, μικρές ποσότητες ραδιοσημασμένου nintedanib και/ή των μεταβολών του απεκρίθηκαν στο γάλα (ε 0,5% της χορηγούμενης δόσης). Από τις διετείς μελέτες καρκινογένεσης σε ποντικούς και αρουραίους, δεν υπήρξε καμία ένδειξη ενδοκρινικής καρκινογόνου δράσης του nintedanib. Μελέτες γονοτοξικότητας δεν υπέδειξαν μεταλλαζόμενο δυναμικό για το nintedanib. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος ουσίας: Περιεχόμενα καψακίου:** τριηλικυλική, μέση αλυσίδα, Ηπια σπέρμα, λεκθίνη (σύνολο) (E322). **Εύλωρος καψακίου:** ζελατίνη, γλυκερόλη (85%), διεξιδίο του τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172). **Μελάν εκτύπωσης:** κόκκινα λάκκας, μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), προπυλοκαρβονάτο (E1520). **6.2 Ασυμμετρία:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιότητες προφυλάξεως κατά την φύλαξη του προϊόντος:** Μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευθεί από την υγρασία. **6.5 Φύση και συστατικά των περιεχτών:** Ofen 100mg μαλακό καψάκιο: Το μαλακό καψάκιο Ofen 100mg διατίθεται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας: 30 x 1 μαλακό καψάκιο σε διατρήσιμη κυψέλη μιας δόσης Αλουμινίου/αλουμινίου, 60 x 1 μαλακό καψάκιο σε διατρήσιμη κυψέλη μιας δόσης Αλουμινίου/αλουμινίου, 60 x 1 μαλακό καψάκιο σε διατρήσιμη κυψέλη μιας δόσης Αλουμινίου/αλουμινίου, 60 x 1 μαλακό καψάκιο σε διατρήσιμη κυψέλη μιας δόσης Αλουμινίου/αλουμινίου. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιότητες προφυλάξεως από ρύπους και άλλες χειρισμούς:** Σε περίπτωση εφοπής με το περιεχόμενο του καψακίου, το χέρι πρέπει να πλυνθεί αμέσως με άθρονο νερό (βλ. παράγραφο 4.2). Κάθε αρραβωνισμένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Γερμανία. **Ε.ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Ofen 100mg μαλακό καψάκιο: EU/1/14/979/001, EU/1/14/979/002. Ofen 150mg μαλακό καψάκιο: EU/1/14/979/003, EU/1/14/979/004. **9. ΗΜΕΡΑ/ΜΙΑ ΠΡΩΤΗ ΕΓΚΡΙΣΗ/ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Ιανουαρίου 2015. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Σεπτεμβρίου 2019. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 13 Οκτωβρίου 2021.

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





XELJANZ[®]
[tofacitinib citrate]



Enbrel[®]
etanercept



Inflectra[®]
infliximab

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών των Προϊόντων που διατίθενται από την εταιρεία.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ - ΤΟΠΟΣ

Παρασκευή και Σάββατο 25 - 26 Νοεμβρίου 2022

Αθήνα - Divani Caravel

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ

Η συμμετοχή είναι ελεύθερη

ΟΡΓΑΝΩΣΗ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

CONGRESS WORLD Mon. IKE

Οργάνωση Συνεδρίων Μιχαλακοπούλου 27, 115 28 Αθήνα

Τηλ.: 210-72 100 52, 210-72 10 001

Web site: www.congressworld.gr, e-mail: cv@congressworld.gr

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε θερμά τις φαρμακευτικές εταιρείες
για την πολύτιμη οικονομική στήριξή τους.

