

# Ρευματολογική Ημερίδα

Ρευματολογικό Τμήμα Γενικού  
Νοσοκομείου Πατρών  
«Άγιος Ανδρέας»



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

**Σάββατο 19 Νοεμβρίου 2022**

Πολυχώρος «Αγορά Αργύρη», Πάτρα

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

**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ: Congress World**

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

🌐 [www.congressworld.gr](http://www.congressworld.gr), ✉ [info@congressworld.gr](mailto:info@congressworld.gr), [dp@congressworld.gr](mailto:dp@congressworld.gr)

Πρόγραμμα

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αγαπητές και αγαπητοί συνάδελφοι,

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

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

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

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

Με εκτίμηση

**Π. Γεωργίου**

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

## ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ - Σάββατο 19 Νοεμβρίου 2022

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

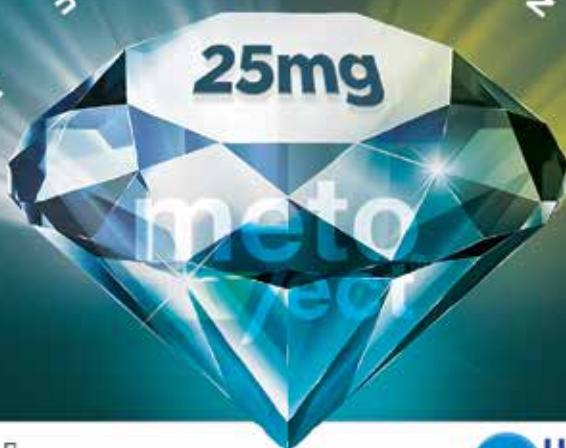
## ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ - Σάββατο 19 Νοεμβρίου 2022

- 14:30-17:00 **3η Συνεδρία**  
*Προεδρείο: Λαϊνός Χρήστος, Σταυροπούλου-Χαλμούκη Ουρανία*
- 14:30-15:00 Δερματική αγγειίτιδα μικρών αγγείων  
**Καράγιωργα Θεοδώρα**
- 15:00-15:30 Συστηματικές αγγειίτιδες με δερματικές εκδηλώσεις  
**Γιαννόπουλος Γεώργιος**
- 15:30-16:00 Υποδερματίτιδες  
**Μαλέζος Νικόλαος**
- 16:00-16:30 Δερματικές εκδηλώσεις άλλων ρευματικών νοσημάτων  
**Μαρκοπούλου Αναστασία**
- 16:30-17:00 Δερματικές εκδηλώσεις Covid-19  
**Μπουργανού Βαϊα**
- 17:00-17:45 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**
- 17:45-19:00 **4η Συνεδρία**  
*Προεδρείο: Τσιάκου Ελένη, Βλαχานαστάση Χρυσσαυγή*
- 17:45-18:00 Ρευματικά νοσήματα με εμφανείς δερματικές βλάβες: Στίγμα, ψυχολογικές επιπτώσεις, προσδοκίες των ασθενών και ανάγκη συμμόρφωσης στη θεραπεία  
**Ασημακοπούλου Φωτεινή**
- 18:00-18:15 Προσβολή του δέρματος στα ρευματικά νοσήματα: Ο ρόλος των συλλόγων των ρευματοπαθών  
**Σαλαμαλίκη Μάχη**
- 18:15-18:45 Προσβολή του δέρματος στα ρευματικά νοσήματα: Ο ρόλος του νοσηλευτή  
**Αλεξανδρίδου Παρθένα**
- 18:45-19:00 Συμπεράσματα - Λήξη

# meto ject®

**Forever and for all**

Ψωριασική αρθρίτιδα  
Ψωρίαση  
Ρευματοειδής  
αρθρίτιδα  
Νόσος Crohn  
Παιδιατρική ΙσONE



medac  
@autoimmune

Hospital  
line

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

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

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

olumiant.  
(baricitinib) tablets



## ΣΤΟΧΕΥΣΤΕ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΑ ΚΑΘΙΕΡΩΜΕΝΑ

Για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας, σε ενήλικες ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε συμβατικά DMARDs<sup>†</sup>



**Ανώτερη αποτελεσματικότητα  
σε σύγκριση με το adalimumab<sup>2</sup>**



**Διατηρούμενη μακροχρόνια  
αποτελεσματικότητα<sup>3</sup>**



**Δεδομένα μακροχρόνιας  
ασφάλειας έως και 9,3 έτη<sup>4,†</sup>**



**Δεδομένα από την καθημερινή  
πρακτική (RWE)<sup>5,6,7</sup>**

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



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

Συνδεθείτε με τη ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ ΛΙΛΛΥ  
στα κοινωνικά δίκτυα



† Συνεχιζόμενη παρακολούθηση και περαιτέρω έρευνα, και με μακροπρόθεσμες μελέτες πληθυσμού, είναι σε εξέλιξη για την πλήρη κατανόηση του κινδύνου διαφορετικών εκβάσεων, συμπεριλαμβανομένων των κακοηθειών, των μειζωνων Καρδιαγγειακών και των θρομβοεμβολικών συμβαμάτων, καθώς και του συγκριτικού πραγματικού κινδύνου μεταξύ του Baricitinib και των υπόλοιπων θεραπειών στη PA (και των αναστολέων TNF). Η κατηγορία των αναστολέων των JAK Κινασών αξιολογείται σύμφωνα τη διαδικασία παραπομπής του άρθρου 20 του EMA, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinaseinhibitors-jak>.<sup>8,9</sup>  
1. ΠΧΠ Olumiant, 2. Taylor PC, et al. N Engl J Med 2017;376:652-62 (PLUS SUPPLEMENTARY), 3. Smolen JS, et al. Rheumatology (Oxford) 2021;60:2256-66, 4. Taylor PC, et al. Ann Rheum Dis. 2021;doi:10.1136/annrheumdis-2021-221276(inc1 Suppl Mat), 5. Gilbert B, et al. Annals of the Rheumatic Diseases. 2021;80: 577-578. Poster POS0668 presented at the European Congress for Rheumatology (EULAR), E-Congress 2021, June 2, 6 Hernandez Cruz BE et al, Rheumatol Ther (2022), <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00423-8>, 7. Fujii T, et al. Presented at The 65th Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology 2021, W23-2, 8. Clinicaltrials.gov. A Study of Baricitinib in Participants With Rheumatoid Arthritis (RA-BRANCH). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04086745> (Accessed February 2022), 9. Clinicaltrials.gov. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Rheumatoid Arthritis (RA-BRIDGE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03915964> (Accessed February 2022).



ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

15<sup>ο</sup> χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14564 Κηφισιά, ΤΗΛ.: 210 6294600, FAX.: 2106294610

Για παραγγελίες: ΤΗΛ.: 210 6294629, e-mail: [orders@lilly.gr](mailto:orders@lilly.gr), [www.lilly.gr](http://www.lilly.gr)

## ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

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

## ΟΜΙΛΗΤΕΣ - ΠΡΟΕΔΡΟΙ

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



## ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### ΤΟΠΟΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΟΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ

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

### ΕΓΓΡΑΦΗ - ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ

Η εγγραφή στην Ημερίδα είναι ΔΩΡΕΑΝ και περιλαμβάνει:

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

### ΜΟΡΙΟΔΟΤΗΣΗ

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

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

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

### ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

#### Congress World

Μιχαλακοπούλου 27, 115 28 Αθήνα

Τηλ: 210 7222518, Fax: 210 7210069

[www.congressworld.gr](http://www.congressworld.gr)

emails: [info@congressworld.gr](mailto:info@congressworld.gr), [dp@congressworld.gr](mailto:dp@congressworld.gr)

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

abbvie



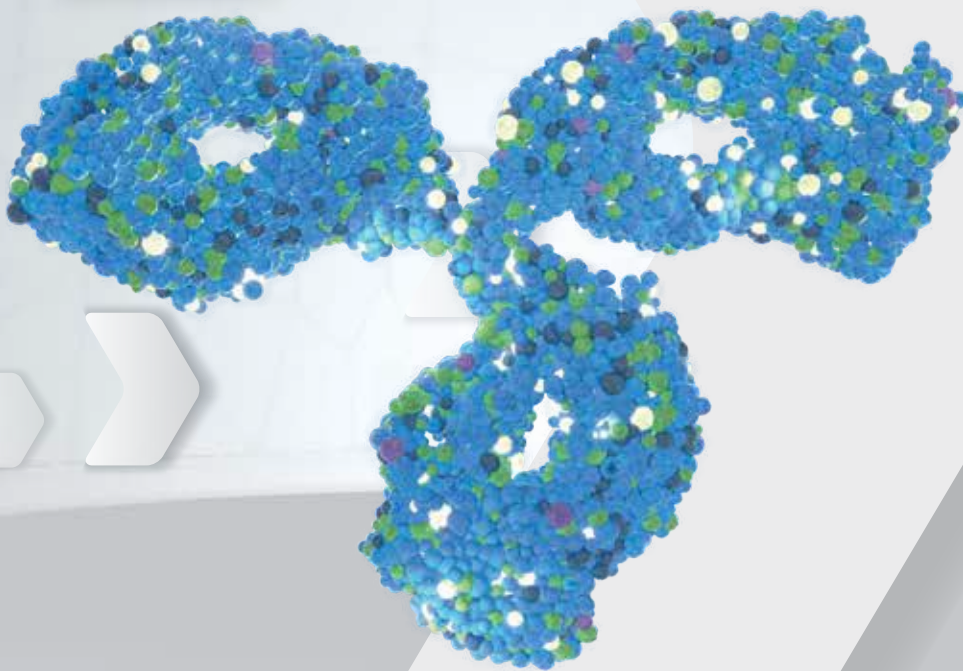
AMGEN

AstraZeneca



 **Imraldi™**  
Adalimumab

 **Benepali™**  
Etanercept



Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τη ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Ανοσώφερα

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

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

 **Biogen.**

Λ. Κηφισίας 274, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα  
Τηλ.: 210 8771500, Fax: 210 6891918  
e-mail: [info@genesishpharma.com](mailto:info@genesishpharma.com), [www.genesishpharma.com](http://www.genesishpharma.com)

 **GENESIS**  
pharma



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

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

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

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΤΙΜΗ**

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

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

CP-289750/ΓΙΕ/0322/002

# Remsima<sup>®</sup>

## Infliximab (100 mg)



### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

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

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

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



**BIANEX** Α.Ε.  
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

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

ΑΡ. Γ.Ε.ΜΗ. 000274201000

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

 HEALTHCARE  
**CELLTRION**

VE-22011-REM-1/2022



# Klimurtan<sup>®</sup>

βοσεντάνη



KLIM-RHEUM/ΕΑΜ/11-2020/01

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

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

Χορηγείται με περιορισμένη ιατρική συνταγή.

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



[www.elpen.gr](http://www.elpen.gr)

# Benlysta (belimumab)



Λιανική τιμή\*

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

\*Αφορά μόνο τις πωλήσεις από ιδιωτικά φαρμακεία.

Ποσοστό επιχορήγησης από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 100%

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

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

**ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Προγεμισμένη συσκευη τύπου πένας:

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

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

**GSK**

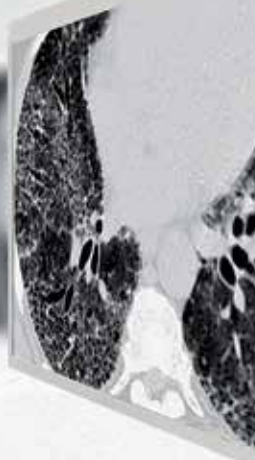
GlaxoSmithKline

Λ. Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι | Τηλ.: 2106882100  
[www.glaxosmithkline.gr](http://www.glaxosmithkline.gr)

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



# Το αντιινωτικό με το μεγαλύτερο εύρος ενδείξεων<sup>1</sup>



**Εμπιστοσύνη βασισμένη σε εμπειρία ετών**

**~2.300**  
ασθενείς σε 5 κλινικές μελέτες<sup>2</sup>

**>70**  
χώρες παγκοσμίως έχουν εγκρίνει το OFEV<sup>®3</sup>

**>80.000**  
έτη ασθενών<sup>3</sup>

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 ουσιώδεις πληροφορίες παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.



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

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

Οι εικονιζόμενοι δεν είναι πραγματικοί ασθενείς.

**ΠΗΓΕΣ: 1.** OFEV<sup>®</sup> Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος. **2.** Chen CH, et al. *PLoS ONE* 2021;16(5):e0251636. **3.** Valenzuela C, et al. *Respir Res* 2021;21(1):7.



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

OF(10/2022)PC-GR-101777





# OFEV®

## nintedanib

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

100mg μαλακά καψάκια. Ofen 150mg μαλακά καψάκια. 2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΗΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Ofen 100mg μαλακά καψάκια:** Ένα μαλακό καψάκιο περιέχει 100mg nintedanib (ως εσουλίου). Έκδομα με γλυκόλη δράση: Κάθε μαλακό καψάκιο 100mg περιέχει 1,2mg λεβοντιλίνη. Ofen 150mg μαλακά καψάκια: Ένα μαλακό καψάκιο περιέχει 150mg nintedanib (ως εσουλίου). Έκδομα με γλυκόλη δράση: Κάθε μαλακό καψάκιο 150mg περιέχει 1,8mg λεβοντιλίνη. Για την πλήρη κατάληξη των εκδόσεων, βλ. παράγραφο 6.1. 3. **ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΣΗ ΜΟΡΦΗ:** Μαλακά καψάκια (καψάκιο). Ofen 100mg μαλακά καψάκια: Τα μαλακά καψάκια Ofen 100mg είναι ροδακίνο χρώματος, αδιάφορα, επιμήκη καψάκια μαλακής ζελατίνης τα οποία φέρουν τυπωμένα στη μία πλευρά με μαύρο μελάνι το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim και τον αριθμό "100". Ofen 150mg μαλακά καψάκια: Τα μαλακά καψάκια Ofen 150mg είναι κοκκινωτού χρώματος, αδιάφορα, επιμήκη καψάκια μαλακής ζελατίνης τα οποία φέρουν τυπωμένα στη μία πλευρά με μαύρο μελάνι το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim και τον αριθμό "150". 4. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** Ofen ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (IPF). Ofen ενδείκνυται επίσης σε ενήλικες για τη θεραπεία άλλων χρόνιων ινωτικών διαφύσεων πνευμονοπαθειών (LLDs) με προοδευτικό φάσιμα (βλ. παράγραφο 5.1). Ofen ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία διόψεως πνευμονοπαθειών σχετιζόμενης με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD). 4.2 **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η θεραπεία θα πρέπει να είναι άρτια από άποψη με επίκριση στην διακρίση των νύσων για τις οποίες είναι εκγεκρωμένο το Ofen. **Δοσολογία:** Η συνιστώμενη δόση είναι 150mg nintedanib δύο φορές την ημέρα που χορηγούνται με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών. Η δόση 100mg δύο φορές την ημέρα συνιστάται για χρήση μόνο σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη δόση των 150mg δύο φορές την ημέρα. Εάν παραληφθεί μία δόση, η χορήγηση θα πρέπει να συνεχιστεί 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 υπέρβαση της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας δόσης των 300mg. Προσαρμογές της δόσης: Εμπρόσθετη σε τη συμπληρωματική θεραπεία εάν εφαρμόζεται, η διακρίση στην ανεπιθύμητων ενεργειών του Ofen (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8), θα μπορούσε να περιλαμβάνει μείωση της δόσης και προσωρινή διακοπή της θεραπείας έως ότου η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε επίπεδα που επιτρέπουν τη συνέχιση της θεραπείας. Η θεραπεία με Ofen μπορεί να συνεχιστεί στην πλήρη δόση (150mg δύο φορές την ημέρα) ή σε μειωμένη δόση (100mg δύο φορές την ημέρα). Εάν ένας ασθενής δεν ανέχεται 100mg δύο φορές την ημέρα, η θεραπεία με Ofen θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Εάν ένα διάστημα, η ναυτία και/ή ο έμετος υπομένουν παρά την κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα (συμπεριλαμβανομένης αντιμεταεμετικής), ενδέχεται να χρειαστεί μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100mg δύο φορές την ημέρα) ή στην πλήρη δόση (150mg δύο φορές την ημέρα). Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής διάρροιας, ναυτίας και/ή εμέτου παρά τη συμπτωματική αγωγή, η θεραπεία με Ofen θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση προσωρινής διακοπής λόγω αύξησης της οσφρηκτικής αμνονοταφρασείνης (AST) ή αμνονοταφρασείνης της ολιγίνης (ALT) > 3x την ανώτερη φυσιολογική όριο (ULO), όταν οι τρανσαμινάσες επιστρέψουν στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με Ofen μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100mg δύο φορές την ημέρα), η οποία ακολούθησε μπορεί να αυξηθεί στην πλήρη δόση (150mg δύο φορές την ημέρα) (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). **Είδος πληθυσμού: Ηλικιωμένοι ασθενείς (> 65 ετών):** Δεν παρατηρήθηκαν ουσιώδεις διαφορές στην ασφάλεια και στην αποτελεσματικότητα για ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης εκ των προτέρων βάσει της ηλικίας του ασθενούς. Ασθενείς ηλικίας > 75 ετών μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι να χρειαστούν μείωση της δόσης για τη διακρίση στην ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 5.2). **Νεφρική διακρίση:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έμφρης σε ασθενείς με πάνα έως μέτρια νεφρική διακρίση. Η ασφαλεία, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική του nintedanib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική διακρίση (κρίση νεφρών < 30ml/min). **Ηπατική διακρίση:** Σε ασθενείς με πάνα ηπατική διακρίση (Child Pugh A), η συνιστώμενη δόση του Ofen είναι 100mg δύο φορές την ημέρα, χορηγούμενη σε μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών. Σε ασθενείς με πάνα ηπατική διακρίση (Child Pugh B) θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινή ή μόνιμη διακρίση της θεραπείας για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητα του nintedanib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με πατική διακρίση ταξινομημένων ως Child Pugh C ή σοβαρή (Child Pugh B) ηπατική διακρίση (βλ. παράγραφο 5.2). **Παιδιατρικές πληθυσμούς:** Η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητα του Ofen σε παιδιά ηλικίας 0-18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Τρόπος χορήγησης:** Το Ofen χορηγείται για από στόματος χορήγηση. Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται με τροφή, να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δε θα πρέπει να μασούν. Το καψάκιο δεν πρέπει να ανοιχτεί ή να συνθλίβεται (βλ. παράγραφο 6.6). 4.3 **Αντενδείξεις:** < b>Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6) < b>Υπερτασμία στο nintedanib, τα φυσιολογικά ή ο σύμψη σε έκδοση από αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. 4.4 **Εκδήλεις προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Διαταραχές του γαστρεντερικού:** **Διάρροια:** Στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1), η διάρροια ήταν η συννηότερη ανεπιθύμητη ενέργεια από το γαστρεντερικό

(βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς, η ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν πάνα έως μέτριας βαρύτητας και εμφανίστηκε εντός των πρώτων 3 μηνών θεραπείας. Σοβαρές περιπτώσεις διάρροιας που οδήγησαν σε αφυδάτωση και διαταραχές των ηλεκτρολυτών έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Με τα πρώτα κλινικά σημεία, οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με επαρκή ενυδάτωση και αντιδιαρροϊκά φάρμακα, π.χ. λοπεραμίδιο, και ενδέχεται να χρειαστούν μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία με Ofen μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100mg δύο φορές την ημέρα) ή στην πλήρη δόση (150mg δύο φορές την ημέρα). Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής διάρροιας παρά τη συμπτωματική αγωγή, η θεραπεία με Ofen θα πρέπει να διακοπεί. **Ναυτία και έμετος:** Η ναυτία και ο έμετος ήταν ουκιά ανεπιθύμητες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς με ναυτία και έμετο, το επεισόδιο ήταν πάνα έως μέτριας βαρύτητας. Στις κλινικές μελέτες, η ναυτία οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του Ofen σε έως και 2,1% των ασθενών και ο έμετος οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του Ofen σε έως και 1,4% των ασθενών. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν παρά την κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα (συμπεριλαμβανομένης της αντιμεταεμετικής), ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100mg δύο φορές την ημέρα) ή στην πλήρη δόση (150mg δύο φορές την ημέρα). Σε περίπτωση σοβαρών συμπτωμάτων που επιμένουν, η θεραπεία με το Ofen θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα. **Ηπατική λειτουργία:** Η ασφαλεία και η αποτελεσματικότητα του Ofen δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια (Child Pugh B) ή σοβαρή (Child Pugh C) ηπατική διακρίση. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με το Ofen δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2). Βάσει της εξειχμένης έκθεσης, ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να αυξηθεί σε ασθενείς με πάνα ηπατική διακρίση (Child Pugh A). Οι ασθενείς με πάνα ηπατική διακρίση (Child Pugh A) θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με μειωμένη δόση Ofen (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Περιπτώσεις φαρμακοπαγογενικής ηπατικής βλάβης έχουν παρατηρηθεί με τη θεραπεία με nintedanib, συμπεριλαμβανομένης βαριάς ηπατικής βλάβης με θάνατο έμφρης. Η πάσηψηψη των ηπατικών συμπτωμάτων εμφανίζονται εντός των πρώτων μηνών θεραπείας. Συνεπώς, τα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινάσων και χολερυθρίνης θα πρέπει να διερευνούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με το Ofen. Οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα κατά τη διάρκεια των επόμενων δύο μηνών θεραπείας και περιοδικά εκδήλεις, π.χ. σε κάθε επίσκεψη του ασθενούς ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (ALT, AST, αλκαλική φωσφατάση του αίματος (ALPK), γάμμα γλουταμινική τρανσαφρασείνη (GGT), βλ. παράγραφο 4.8) και της χολερυθρίνης ήταν αναστρέψιμες με τη μείωση της δόσης ή την προσωρινή διακοπή. Εάν παρατηρηθεί αύξηση των τρανσαμινάσων (AST ή ALT) > 3x ULN, συνιστάται μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Ofen και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Όταν οι τρανσαμινάσες επιστρέψουν στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με Ofen μπορεί να συνεχιστεί στην πλήρη δόση (150mg δύο φορές την ημέρα) ή να ξεκινήσει εκ νέου σε μειωμένη δόση (100mg δύο φορές την ημέρα), που μπορεί ακολούθως να αυξηθεί στην πλήρη δόση (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν οποιαδήποτε αύξηση στις ηπατικές δοκιμασίες σχετίζεται με κλινικά σημεία ή συμπτώματα ηπατικής βλάβης, π.χ. ίκτερο, η θεραπεία με Ofen θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Θα πρέπει να διερευνούνται ενδοελακτικές αιτίες αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων. Οι ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (< 65kg), οι ασθενείς της Ασιατικής φυλής και οι γυναίκες έχουν υψηλότερο κίνδυνο αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων. Η έκθεση στο nintedanib αυξήθηκε γραμμικά με την ηλικία του ασθενούς, το οποίο ενδέχεται επίσης να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται στενή παρακολούθηση σε ασθενείς με αυτούς τους παράγοντες κίνδυνου. **Νεφρική λειτουργία:** Περιστατικά ανεπιθύμητων ενεργειών/ανεπάρκειας, σε ορισμένες περιπτώσεις με θάνατο έμφρης, έχουν αναφερθεί με τη χρήση nintedanib (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με nintedanib, με ιδιαίτερη προσοχή σε εκείνους τους ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κίνδυνου για νεφρική διακρίση/ανεπάρκεια. Σε περίπτωση νεφρικής διακρίσης/ανεπάρκειας, θα πρέπει να εξετάζονται προσαρμογές της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2 Προσαρμογές της δόσης). **Αμνονοταφρασείνης:** Η αναστολή του υποδοχέα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυτιτικού παράγοντα (VEGFR) μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αμμορραγίας. Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αμμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κληρονομική προδιάθεση για αμμορραγία ή των ασθενών που ελάμβαναν πλήρη δόση αντιπηκτικής αγωγής, δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες. Μη σοβαρά και σοβαρά αμμορραγικά συμβάντα, ορισμένα εκ των οποίων ήταν θάνατο έμφρης, έχουν αναφερθεί στο διάστημα μετά την κυκλοφορία στην αγορά (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που είτε λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν αμμορραγία είτε όχι). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με Ofen μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κίνδυνου. **Αρτηριακή θρομβοεμβολικά συμβάντα:** Οι ασθενείς με ιστορικό πρόσφατο εμφάνισης του μοκροαρθρίτι ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έχουν αποκλεισθεί από τις κλινικές μελέτες. Στις κλινικές μελέτες, αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια αναφέρθηκαν όχι ουκιά (Ofen 2,5% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,7% για την INBUILD, Ofen 0,9% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,9% για την INBUILD, Ofen 0,7% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,7% για τη SENSICIS). Στη μελέτη IMPULSIS, ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών εμφάνισε έμφρης μοκροαρθρίτη στην ομάδα του Ofen

(1,6%) συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,5%), ενώ τα συμπτώματα του μοκροαρθρίτι που σχετίζονται με ισχυμική καρδιακή νόσο ήταν εξομοιωμένα μεταξύ των ομάδων του Ofen και του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη INBUILD, έμφρης μοκροαρθρίτι παρατηρήθηκε σε χαμηλή ουκιά: 0,9% έναντι εικονικού φαρμάκου 0,9%. Στη μελέτη SENSICIS, έμφρης μοκροαρθρίτι παρατηρήθηκε σε χαμηλή ουκιά στην ομάδα του Ofen. Κατά τη θεραπεία ασθενών με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένης υψηλής στεφανιαίας νόσου, απαιτείται προσοχή. Σε ασθενείς που εμφανίζουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα στέφανιαίας μοκροαρθρίτι, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας. **Ανευρίσματα και αρτηριακή διακρίση:** Η χρήση αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να εισαγάγει τον ακριχωτικό ανευρηματισμό και/ή αρτηριακό διακρίση. Ο κίνδυνος αυξάνεται με το λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ofen σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κίνδυνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρηματισμού. **Θλαξίκη θρομβοεμβολία:** Στις κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θλαξίκη θρομβοεμβολίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με nintedanib. Λόγω του μηχανισμού δράσης του nintedanib, οι ασθενείς θα μπορούσαν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβάντων. **Διαταραχές του γαστρεντερικού και ισχυμική λειτουργία:** Η θεραπεία με Ofen, σε συνδυασμό με ασθένειες με διατήρηση πριν έως και 0,3% και στις δύο ομάδες: Θεραπεία, Λόγω του μηχανισμού δράσης του nintedanib, οι ασθενείς θα μπορούσαν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο διακρίσης του γαστρεντερικού. Περιστατικά διακρίσης του γαστρεντερικού και περιστατικά ισχυμικής κολίτιδας, ορισμένα από τα οποία ήταν θάνατο έμφρης, έχουν αναφερθεί στο διάστημα μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα, προηγούμενο ιστορικό πεπτικού έλκους, εκκολομηματική νόσο ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή ή ΜΖΦΑ. Η θεραπεία με Ofen θα πρέπει να ξεκινά τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά από επέμβαση στην κοιλιακή χώρα. Σε ασθενείς που εμφανίζουν διατήρηση του γαστρεντερικού ή ισχυμική κολίτιδα, η θεραπεία με Ofen θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Κατ' εξαίρεση, το Ofen μπορεί να συνεχιστεί μετά την πλήρη υποχώρηση της ισχυμικής κολίτιδας και προσεκτική αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς και άλλων παράγοντων κίνδυνου. **Πρωτεύουσα νεφρική και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια:** Πολύ λίγες περιπτώσεις πρωτεύουσας νεφρικής κίνησης ή χωρίς έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Τα ιστορικά ευρήματα σε μεμονωμένες περιπτώσεις ήταν συμβατά με σημερινή μικροαγγειοπάθεια με ή χωρίς νεφρική θρομβώση. Υποστροφή του συμπτωμάτων είναι παρατηρήσιμη μετά τη διακοπή του Ofen, με υποκειμενική πρωτεύουσα ή ορισμένες περιπτώσεις. Θα πρέπει να εξετάζονται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα νεφρικού συνδρόμου. Οι αναστολές της οδού VEGF έχουν συνδεθεί με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA), συμπεριλαμβανομένων πολύ λίγων αναφορών περιπτώσεων για το nintedanib. Δεν εμφανίστηκαν αρτηριακά ή κλινικά ευρήματα σχετιζόμενα με TMA σε ασθενείς που λαμβάνουν nintedanib, η θεραπεία με nintedanib θα πρέπει να διακοπεί και να ολοκληρωθεί διεκρίση αξιολόγηση για TMA. **Υπερτασμία:** Η χορήγηση του Ofen μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετρείται περιοδικά και όπως ενδείκνυται κλινικά. **Πνευμονική οίδημα:** Τα δεδομένα αφορούν με τη χρήση του Ofen σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση είναι περιορισμένα. Ασθενείς με σημαντικού βαθμού πνευμονική υπέρταση (καρδιοαγγειακό < 2 L/min/m<sup>2</sup> ή παρεντερική εισπνοή/επηρεασμένη ή σοβαρή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια) έχουν αποκλειστεί από τις μελέτες INBUILD και SENSICIS. Το Ofen δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική υπέρταση. Σε ασθενείς με πάνα έως μέτρια πνευμονική υπέρταση συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση. **Επιπλοκές επιπλοκών τραυματισμού:** Δεν παρατηρήθηκε αυξημένο ουκιά διαταραχές της επιπλοκής τραυματισμού στις κλινικές μελέτες. Με βάση το μηχανισμό δράσης, το nintedanib ενδέχεται να επηρεάσει την επιπλοκή τραυματισμού. Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες για την επίδραση του nintedanib στην επιπλοκή τραυματισμού. Η θεραπεία με το Ofen θα πρέπει επομένως να ξεκινά μόνο ή - στην περίπτωση περιμετρικής διακρίσης - να συνεχιστεί στη βάση της κλινικής εκτίμησης της κλινικοεπιστημονικής επίλυσης του τραυματισμού. **Συμκοπήρηση με πνευμονική:** Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συμκοπήρηση nintedanib με πνευμονική θεραπευτική σε ασθενείς με IPF. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, δεν υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης ως προς τη φαρμακοκινητική μεταξύ του nintedanib και της πνευμονικής διάλυσης σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 5.2). Δεδομένα της ομοιοπλάτης στο προφίλ ασφαλείας και για τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα, μπορεί να αναγνωριστούν αρτηριακές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων γαστρεντερικών και ηπατικών ανεπιθύμητων συμβάντων. Η σκέψη σφύλισης - κίνδυνου της ταυτόχρονης θεραπείας με πνευμονική είναι εκτεταμένη. **Επίδραση στο διάστημα QTc:** Δεν παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QT για το nintedanib στο πρόγραμμα κλινικής δοκιμής (Παράγραφο 5.1). Επειδή μερικοί άλλοι αναστολείς της κίνησης της τυρωσίνης είναι γνωστοί ότι ασκούν επίδραση στο QT, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του nintedanib σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εμφάνιση παράταση του QTc. **Αλληλεπίδραση:** Τα διατιπικά προϊόντα σόγιας είναι γνωστοί ότι προκαλούν αλληλεπίδραση, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών αναφορών, σε άτομα με αλλεργία στα σόγια. Οι ασθενείς με γνωστή αλλεργία στην πρωτεΐνη των φυτικών ενσώμων αυξημένο κίνδυνο σοβαρών αντιδράσεων στα παρασκευασμένα σόγιας. 4.5 **Αλληλεπίδραση με άλλα**

**φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** **Ριζοκοπριβέλιν (P-gp):** το nintedanib είναι ένα υποστρώμα της P-gp (βλ. παράγραφο 5.2). Η συσχόληση με τον ισχυρό αναστάτη της P-gp κετοκοναζόλη αύξησε την έκθεση στο nintedanib κατά 1,61 φορές με βάση την AUC και 1,83 φορές με βάση τη C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> κατά τη συσχόληση με ριφαμπικίνη σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο του nintedanib. Σε συσχόληση με το Ofen, η ισχυρή αναστάτης της P-gp (π.χ. κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη ή κυκλοσπορίνη) ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση στο nintedanib. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούν στενά για ναυτία στο nintedanib. Η διακρίωση των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να απαιτεί προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με το Ofen (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ισχυροί επαγωγείς της P-gp (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη και St. John's Wort/βαλσαμόχορτο) ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση στο nintedanib. Θα πρέπει να εξετάζεται η επαγωγή ενός ενδοκρινικού τμήματος φαρμακευτικού προϊόντος με κωμική ή ελάττωτη δυνατότητα επαγωγής της ρ-ενζύμου καταραμίας (CYP): Μόνο ένας μικρός βαθμός της βιομετατροπής του nintedanib αποτελείται από οξείας CYP. Το nintedanib και οι μεταβολίτες του, το τρίπλο ελεύθερο οξύς BIF 1202 και το γλυκονίδιο αυτού BIF 1202 γλυκονίδιο, δεν αναστέλλει ούτε προκαλεί την επαγωγή των ενζύμων CYP σε προκλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2). Η πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων με το nintedanib στη βάση του μεταβολισμού CYP θεωρείται επομένως μικρή. **Συσχόληση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** Η συσχόληση του nintedanib με από του στόματος ορμονικά αντιεπιθηλιακά δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική των από του στόματος ορμονικών αντιεπιθηλιακών σε οπτικό βαθμό (βλ. παράγραφο 5.2). Η συσχόληση του nintedanib με μισπονιτίνη δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική του nintedanib (βλ. παράγραφο 5.2). **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλακτία:** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντιαιμωτική:** πρέπει να συζητούνται στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν θεραπεία με το Ofen να αποφευχθούν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας και να χρησιμοποιούν μεθόδους αντισύλληξης υψηλής αποτελεσματικότητας κατά την έναρξη, τη διάρκεια και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Ofen. Το nintedanib δεν επηρεάζει σχετικά την έκθεση πλάσματος της αντιβιοκοστροφολίνης και της λεβοθυροσίνης (βλ. παράγραφο 5.2). Η αποτελεσματικότητά των από του στόματος ορμονικών αντιεπιθηλιακών ενδέχεται να μειωθεί από τον έμετο ή/και τη διάρροια ή άλλες καταστάσεις όπου μπορεί να εμπραθεύει η απορρόφηση. Θα πρέπει να συζητούνται στις γυναίκες που παίρνουν από του στόματος ορμονικά αντιεπιθηλιακά οι οποίες παραμένουν αυτές τις γυναίκες, να χρησιμοποιούν ένα ενδοκρινικό αντιεπιθηλιακό μέτρο υψηλής αποτελεσματικότητας. **Κύηση:** Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Ofen σε έγκυες γυναίκες, αλλά προκλινικές μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα αυτής της φαρμακευτικής ουσίας (βλ. παράγραφο 5.3). Επειδή το nintedanib ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo και στον ανάθρωπο, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3), ένα πριν από τη θεραπεία με Ofen, καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να γίνονται τέτοιες κυψώσεως κατά περίπτωση. Θα πρέπει να συζητούνται στις γυναίκες ασθενείς να ενημερωθούν τον γιατρό ή το νοσηλευτικό προσωπικό για τον ενδεχόμενο κίνδυνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ofen. Εάν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ofen, δεν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει Ofen, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. **Θηλασμός:** Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του nintedanib και των μεταβολιτών του στο ανθρώπινο γάλα. Οι προκλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι μικρές ποσότητες του nintedanib και των μεταβολιτών του (≤ 0,5% της χορηγούμενης δόσης απελευθερώσεως στο γάλα θηλάζουσας ανουρουσίου. Ο κίνδυνος στα νεογνά / 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 υποκρόνιας και χρόνιας τοξικότητας δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η γονιμότητα σε αρσενικούς διαταρασσείται σε επίπεδο συστηματικής έκθεσης συγκρίσιμης με εκείνη της μόνιμης συνιωμένου δόσης για τον άνθρωπο (MRHD) των 150mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδόσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το Ofen έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να συζητούνται στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων κατά τη θεραπεία με το Ofen. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περιλάμβανη του προαίματου σπασμού, στις κλινικές μελέτες και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία στην αγορά, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση του nintedanib περιλαμβάνουν διάρροια, ναυτία και έμετο, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, μείωση του βάρους και ανεπιθύμητες τυχές πτυσσών ενζύμων. Για τη διακρίωση επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. παράγραφο 4.4. **Πινακας 1:** Σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου ανά κατηγορία συνδρόμου.

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

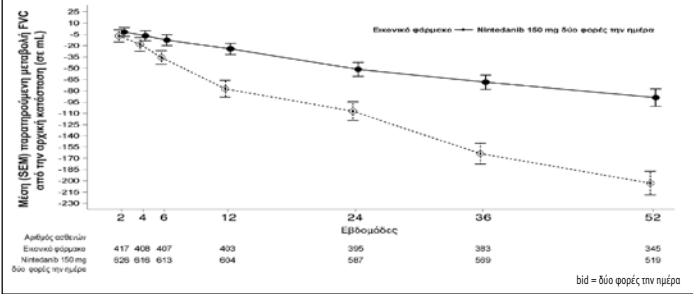
	<b>Σύνδρομο</b>			
<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Ισοπαθής πνευμονική ίνωση</b>	<b>Άλλες χρόνιες πτυσσές ILDs με προσεχτική φαινότητα</b>	<b>Δίαιση πνευμονοπάθεια σε νεοπλασματική σκλήρυνση</b>	
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	Θρομβοπενία	Οχι συχνές	Οχι συχνές	Οχι συχνές
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θέρμανσης</b>	Μείωση του βάρους	Συνές	Συνές	Συνές
<b>Μειωμένη όρεξη</b>	Συνές	Πολύ συχνές	Συνές	Συνές
<b>Αδυναμία</b>	Οχι συχνές	Οχι συχνές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>				
<b>Έμωχα του μυοκαρδίου</b>	Οχι συχνές	Οχι συχνές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>				
<b>Ανοραγία (βλ. παράγραφο 4.4)</b>	Συνές	Συνές	Συνές	Συνές
<b>Υπέρταση</b>	Οχι συχνές	Συνές	Συνές	Συνές
<b>Ανευρύσματα και αρτηριακή διαστολή</b>	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>				
<b>Διάρροια</b>	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<b>Ναυτία</b>	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<b>Κοιλιακό άλγος</b>	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<b>Έμετος</b>	Συνές	Συνές	Συνές	Συνές
<b>Παγκρεατίτιδα</b>	Οχι συχνές	Οχι συχνές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Κολίτιδα</b>	Οχι συχνές	Οχι συχνές	Οχι συχνές	Οχι συχνές
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>				
<b>Φαρμακολογικό πτυσσάδιο</b>	Οχι συχνές	Συνές	Οχι συχνές	Οχι συχνές
<b>Πτυσσάδιο βλάβης</b>				
<b>Αιχμημένη πατάκη ένζυμο</b>	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<b>Αιχμημένη αμινοπυραφουράση της σπλήνης (ALT)</b>	Συνές	Πολύ συχνές	Συνές	Συνές
<b>Αιχμημένη ασπαστική αμινοπυραφουράση (AST)</b>	Συνές	Συνές	Συνές	Συνές
<b>Αιχμημένη γάμμα-γλουταμυλ-τρανσαφεράση (GGT)</b>	Συνές	Συνές	Συνές	Συνές
<b>Υπερχοληστεριναμία</b>	Οχι συχνές	Οχι συχνές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Αίτηση ανιχνεύσιμης φωσφατάσης του αίματος (ALKP)</b>	Οχι συχνές	Συνές	Συνές	Συνές
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>				
<b>Εξάνθημα</b>	Συνές	Συνές	Οχι συχνές	Οχι συχνές
<b>Κνίση</b>	Οχι συχνές	Οχι συχνές	Οχι συχνές	Οχι συχνές
<b>Αλωπεκία</b>	Οχι συχνές	Οχι συχνές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>				
<b>Νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)</b>	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Οχι συχνές	Οχι συχνές
<b>Πρωτεинуρία</b>	Οχι συχνές	Οχι συχνές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>				
<b>Καταλαλία</b>	Συνές	Συνές	Συνές	Συνές
<b>Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών:</b> <b>Διάρροια:</b> Στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1), η διάρροια ήταν το συχνότερο αναφερόμενο συμβάν από το γαστρεντερικό που αναφέρθηκε. Στις περισσότερες ασθενείς, το συμβάν ήταν ήπιες έως μέτριες βαρίτητες. Πάνω από το δύο τρίτα των ασθενών που εμφάνισαν διάρροια ανέφεραν την πρώτη εκδήλωση ιστών ήδη κατά τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας. Στις περισσότερες ασθενείς, το συμβάν αντιμετώπιζαν με αντιδιαρροϊκή αγωγή, μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Μια αποκόπηση των συμβάντων διάρροιας που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες παρατίθεται στον Πίνακα 2:				

**Πίνακας 2:** Διάρροια στις κλινικές μελέτες σε διάστημα 52 εβδομάδων.

	<b>Εκονικό φάρμακο</b>		<b>Ofen</b>
<b>INPULSIS</b>			
<b>Διάρροια</b>	18,4%		62,4%
<b>Σοβαρή διάρροια</b>	0,5%		3,3%
<b>Διάρροια που οδήγησε σε μείωση της δόσης του Ofen</b>	0%		10,7%
<b>Διάρροια που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του Ofen</b>	0,2%		4,4%
<b>INBUILD</b>			
<b>Διάρροια</b>	23,9%		66,9%
<b>Σοβαρή διάρροια</b>	0,9%		2,4%
<b>Διάρροια που οδήγησε σε μείωση της δόσης του Ofen</b>	0,9%		16,0%
<b>Διάρροια που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του Ofen</b>	0,3%		5,7%
<b>SENSICIS</b>			
<b>Διάρροια</b>	31,6%		75,7%
<b>Σοβαρή διάρροια</b>	1,0%		4,2%
<b>Διάρροια που οδήγησε σε μείωση της δόσης του Ofen</b>	1,0%		22,2%
<b>Διάρροια που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του Ofen</b>	0,3%		6,9%

**Αιχμημένη πατάκη ένζυμο:** Στις μελέτες INPULSIS, αύξηση των πτυσσών ενζύμων (βλ. παράγραφο 4.4) αναφέρθηκε σε 13,6% έναντι 2,6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Ofen και εκονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στις μελέτες INBUILD, αύξηση των πτυσσών ενζύμων αναφέρθηκε σε 22,6% έναντι 5,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Ofen και εκονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στις μελέτες SENSICIS, αύξηση των πτυσσών ενζύμων αναφέρθηκε σε 13,2% έναντι 3,1% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Ofen και εκονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι αιχμημένες των πτυσσών ενζύμων ήταν αναστρέψιμες και δεν σχετίζονται με κλινική εκδήλωση πτυσσών νύσου. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με ειδικούς πτυσσών ενζύμων, συνιστάται να παρακολουθείτε τις διαταραχές σε περίπτωση διάρροιας και αύξησης των πτυσσών ενζύμων, ανατρέξτε επηρεαστείς παραγράφους 4.4 και 4.2, αντίστοιχα. **Ανοραγία:** Στις κλινικές μελέτες, η ανοραγία των ασθενών που εμφάνισαν ανοραγία ήταν ελαφρώς υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ofen ή συγκρίθηκαν στην σκελόν θεραπεία (Ofen 10,3% έναντι εκονικού φαρμάκου 7,8% για την INPULSIS, Ofen 11,1% έναντι εκονικού φαρμάκου 12,7% για την INBUILD, Ofen 11,1% έναντι εκονικού φαρμάκου 8,3% για την SENSICIS). Η μη σοβαρή επίπτωση αντιπροσώπευε το πιο συχνά αναφερόμενο αιμοραγικό συμβάν. Σοβαρά αιμοραγικά συμβάντα εμφανιστούν σε χαμηλό συνόστημα στις 2 ομάδες θεραπείας (Ofen 1,3% έναντι εκονικού φαρμάκου 1,4% για την INPULSIS, Ofen 0,9% έναντι εκονικού φαρμάκου 1,5% για την INBUILD, Ofen 0,9% έναντι εκονικού φαρμάκου 0,7% για την SENSICIS). Τα αιμοραγικά συμβάντα ήταν κυρίως ανοραγία στην αγορά συμπεριλαμβανόμενων, αιμάτωμα άλλων, του γαστρεντερικού, ανευρύσιου και κεντρικού νευρικού συστήματος, με συνότερο το γαστρεντερικό (βλ. παράγραφο 4.4). **Πρωτεинуρία:** Στις κλινικές μελέτες, η πρωτεинуρία των ασθενών η οποία εμφάνισαν πρωτεинуρία ήταν κλινική και συγκρίσιμη μεταξύ των σκελών θεραπείας (Ofen 0,8% έναντι εκονικού φαρμάκου 0,5% για την INPULSIS, Ofen 1,5% έναντι εκονικού φαρμάκου 1,8% για την INBUILD, Ofen 1,0% έναντι εκονικού φαρμάκου 0,0% για την SENSICIS). Δεν αναφέρθηκε νεφρικό σύνδρομο στις κλινικές δοκιμές. Πιλοίτες περιπτώσεις πρωτεϊνουρίας νεφρικού τύπου με ή χωρίς έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έχουν αναφερθεί στην κλινική δοκιμή στην αγορά. Τα ισολογικά ευρήματα σε μεμονωμένες περιπτώσεις είναι συμβατά με σπασμοειδή κροσσώση, αλλά με ή χωρίς κροσσώση θρόμβους. Υποτροπή των συμπτωμάτων έχει παρατηρηθεί μετά τη διακοπή του Ofen, με υποκειμενική πρωτεϊνουρία σε ορισμένες περιπτώσεις. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσονται κλινικά ή αιματώματα νεφρικού συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.4). **Ανοραγία πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η ανοραγία πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Θα πρέπει να συνεκτιμηθεί η πιθανότητα της άδειας σπασμού κίνδυνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογών 284, GR-15562 Κολωνάκι, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380 / 337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.ed.gov.gr>, Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, Ιστοτόπος: <http://www.moh.gov.cy/>, 4.9 Υποδοχείς: Δεν υπάρχει έγκριση διάθεσης ή πώλησης για την υποδοχή οπότε από Ofen. Όχι ασθενείς στο οικογεντικό πρόγραμμα άδεια υπερεξοδοξία για ένα μέγιστο 600mg δύο φορές την ημέρα έως και οκτώ ημέρες. Οι παραρτηρήσιμες ανεπιθύμητες ενέργειες ήτοι σε σύμψη με το γνωστό πρότυπο σπασμού του nintedanib, δηλ. αιχμημένα πατάκη ένζυμα και αιματώματα από το γαστρεντερικό. Αμφότερα οι ασθενείς αναφέρουν από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Στις δοκιμές INPULSIS, ένας ασθενής εκέχθηκε κατά λάθος σε μια δόση 600mg ημερησίως για ένα σόλο 21 ημερών. Ένα μη σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (ανοραγία) εμφανίστηκε και επιλύθηκε κατά το διάστημα της χορήγησης λανθανεΐνης δόσης, χωρίς εκδήλωση άλλων ανεπιθύμητων συμβάντων. Στην περίπτωση υπερεξοδοξίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και γενικό υποστηρικτικό μέτρο να ξεκινήσει υπό την επίβλεψη του γιατρού. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Φαρμακοκινητική κατηγορία: Αντινεοπλασματική ανατολής, αναστάτης της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EX09. **Μεταβολισμός:** Το nintedanib είναι ένα μικρό μόριο, αναστάτης της κινάσης της τυροσίνης συμπεριλαμβανόμενων των υποδοχών του αιθητικού παράγοντα που παραγάγει από τα αιμοπετάλια (PDGFR) α και β, του υποδοχού του αιθητικού παράγοντα των νεφροκυττάρων (FGFR) 1-3 και των VEGFR 1-3. Επιπρόσθετα, το nintedanib αναστέλλει τη κινάση Lck (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης ειδική για τα λευκοκύτταρα), Lck (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης γλυ), Src (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης πρωτο-ογκογόνου) Src και CSF1R (υποδοχός παράγοντας της διεγερτικής σπασμίου 1). Το nintedanib διαμετατρέπεται ανταγωνιστικά στη θέση πρόσδεσης της τριφωσφορικής αδενίνης (ATP) υπέρ των κινάσεων και εμποδίζει τη ακολουθία ενδοκυτταρικής μεταφοράς σήματος, οι οποίες έχει καταδειχθεί ότι συμμετέχουν στην παθολογία της αναδιάρθρωσης του μυϊκού ιστού στις διαμετρικές πνευμονοπάθειες. **Φαρμακοκινητική:** **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 απελευθέρωση προ-μυϊκινών βιομολεкулών από μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος και πόληων των μαρκοφάγων σε αναλυτικά ενεργοποιημένα μαρκοφάγα. Το nintedanib έχει καταδειχθεί ότι αναστέλλει θεμελιώδεις διεργασίες στον ήπατος οργάνων, στον πολλαπλασιασμό και τη μετακίνηση των μαρκοφάγων και στη μετατροπή στον ενεργό φαινόνιο των μονοκυττάρων, καθώς και στην έκκριση της εξουκταίνης ουσίας. Σε μελέτες σε ζώα

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



σε πολλά μόνελα IPF, SSC/SSc-ILD, ακετυλιζόμενες μεραιοσελίδης αρθρίτιδα (RA) και ίνωσης άλλων οργάνων, το nintedanib έχει δείξει αντι-φλεγμονώδη και αντι-νωτικές δράσεις στον πνεύμονα, στο ήπαρ, στην καρδιά, στον νεφρό και στο ήπαρ. Το nintedanib δόσεται επίσης αγγειακή δράση. Μείωση των απόπειων των δερματικών μωροεγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων και εξοθέσεις της πνευμονικής αγγειακής αναδιόρθωση μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, το πόθος των πνευμονικών αγγειακών τοιχωμάτων και το ποσοστό των απορρηγμένων πνευμονικών αγγείων. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια: Ιδιαιτερώς πνευμονική ίνωση (PI): Η κλινική αποτελεσματικότητα του nintedanib έχει μελετηθεί σε ασθενείς με IPF σε δύο τυποποιημένες, δηλαδή τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III με παρανομιωμένο σχεδιασμό (INPULSIS-1 (2199,32) και INPULSIS-2 (2199,34)). Οι ασθενείς με αρχική τιμή FVC < 50% της προβλεπόμενης ή με διακινητική κανονία μονοδύσθη του άνδρα (DLCO με διορθωμένη ως προς την αιμοσφαιρίνη) < 30 % της προβλεπόμενης στην αρχική κατάσταση αποκαθίστανται από τις δοκιμές. Οι ασθενείς τυποποιημένα σε αναλογία 3:2 σε θεραπεία με Ofen 150mg ή εικονικό φάρμακο δύο φορές την ημέρα για 52 εβδομάδες. Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της βίσης ζωτικής χωρητικότητας (FVC). Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η μεταβολή από την αρχική τιμή της συνολικής βαθμολογίας στον Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRQ) σε 52 εβδομάδες και ο χρόνος έως την πρώτη οξεία παροξυσμού 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. Τα αποτελέσματα της θεραπείας ήταν σταθερό σε αμφοτέρους τις δοκιμές. Βλ. Πίνακα 3 για μεμονωμένα και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης. Πίνακας 3: Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (mL) στη μελέτες INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα τους – ομάδα που έλαβε θεραπεία.

**INPULSIS-1**

	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	204	309
Ρυθμός <sup>1</sup> (SE) μείωσης σε 52 εβδομάδες	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)
<b>Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου</b>		
Διαφορά <sup>1</sup>		125,3
95% CI		(77,7, 172,8)
p-τιμή <sup>2</sup>		<0,0001

**INPULSIS-2**

	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	219	329
Ρυθμός <sup>1</sup> (SE) μείωσης σε 52 εβδομάδες	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)
<b>Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου</b>		
Διαφορά <sup>1</sup>		93,7
95% CI		(44,8, 142,7)
p-τιμή <sup>2</sup>		0,0002

**INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά**

	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	423	638
Ρυθμός <sup>1</sup> (SE) μείωσης σε 52 εβδομάδες	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
<b>Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου</b>		
Διαφορά <sup>1</sup>		109,9
95% CI		(75,9, 144,0)
p-τιμή <sup>2</sup>		<0,0001

<sup>1</sup> Υπολογιζόμενη με βάση ένα μοντέλο τυχαίου συντελεστή παλινδρόμησης (random coefficient regression model).  
CI: διάστημα εμπιστοσύνης  
Σε μια ανάλυση ευαισθησίας με την παραδοχή ότι σε ασθενείς με οποιαδήποτε δεδομένα την εβδομάδα 52 η έκπτωση της FVC μετά την τελευταία παραρρηγόμενη τιμή θα ήταν η ίδια με όλων των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, η προσομοίωση διαφέρει στον ετήσιο ρυθμό έκπτωσης μεταξύ του nintedanib και του εικονικού φαρμάκου από 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 αμφοτέρους τις ομάδες θεραπείας, με βάση τη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών INPULSIS-1 και INPULSIS-2. Ανάλυση ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC: Σε αμφοτέρους τις δοκιμές INPULSIS, το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC, που ορίζεται ως οι ασθενείς με απόλυτη έκπτωση στην προβλεπόμενη FVC > 4% μεγαλύτερη από 5% (ένος ουδός ενδεικτικής του αυξανόμενου κινδύνου θνησιμότητας στην IPF), ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα του nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε αναλύσεις με χρήση ενός συντηρητικού 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	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	204	309
<b>Ουδός 5%</b>		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC <sup>1</sup>	78 (38,2)	163 (52,8)
<b>Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου</b>		
Λόγος πιθανοτήτων		1,85
95% CI		(1,28, 2,66)
p-τιμή <sup>2</sup>		0,0010
<b>Ουδός 10%</b>		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC <sup>1</sup>	116 (56,9)	218 (70,6)
<b>Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου</b>		
Λόγος πιθανοτήτων		1,91
95% CI		(1,32, 2,79)
p-τιμή <sup>2</sup>		0,0007

**INPULSIS-2**

	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	219	329
<b>Ουδός 5%</b>		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC <sup>1</sup>	86 (39,3)	175 (53,2)
<b>Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου</b>		
Λόγος πιθανοτήτων		1,79
95% CI		(1,26, 2,55)
p-τιμή <sup>2</sup>		0,0011
<b>Ουδός 10%</b>		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC <sup>1</sup>	140 (63,9)	229 (69,6)
<b>Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου</b>		
Λόγος πιθανοτήτων		1,29
95% CI		(0,89, 1,86)
p-τιμή <sup>2</sup>		0,1833

**INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά**

	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	423	638
<b>Ουδός 5%</b>		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC <sup>1</sup>	164 (38,8)	338 (53,0)
<b>Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου</b>		
Λόγος πιθανοτήτων		1,84
95% CI		(1,43, 2,36)
p-τιμή <sup>2</sup>		<0,0001

Αριθμός ασθενών που ανταποκρίθηκαν σε ανάλυση

Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
219	329

Αριθμός ασθενών που ανταποκρίθηκαν σε ανάλυση

Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
423	638

**INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά**

	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	423	638
<b>Ουδός 5%</b>		
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC <sup>1</sup>	164 (38,8)	338 (53,0)
<b>Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου</b>		
Λόγος πιθανοτήτων		1,84
95% CI		(1,43, 2,36)
p-τιμή <sup>2</sup>		<0,0001

Αριθμός ασθενών που ανταποκρίθηκαν σε ανάλυση

Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
423	638

Αριθμός ασθενών που ανταποκρίθηκαν σε ανάλυση

Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
423	638

**Ουδός 10%**

Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC <sup>1</sup>	256 (60,5)	447 (70,1)
<b>Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου</b>		
Λόγος πιθανοτήτων		1,58
95% CI		(1,21, 2,05)
p-τιμή <sup>2</sup>		0,0007

<sup>1</sup> Ανταποκρίνονται ασθενείς είναι εκείνοι χωρίς απόλυτη έκπτωση μεγαλύτερη από 5% ή 10% στην προβλεπόμενη FVC %, ανάλογα με τον ουδό και με μια αξιολόγηση της FVC σε 52 εβδομάδες.  
<sup>2</sup> Με βάση μια λογιστική παλινδρόμηση.

Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου ή 10% απόλυτη έκπτωση της προβλεπόμενης FVC % ή θάνατος: Σε αμφοτέρους 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, δείχνοντας μία μείωση κατά 40% στον κίνδυνο εξέλιξης για τους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας του nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 5: Συντότητα των ασθενών με  $\geq$  10% απόλυτη έκπτωση στην προβλεπόμενη FVC % ή το θάνατο σε 52 εβδομάδες και του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία.

**INPULSIS-1**

	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	204	309
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)
<b>Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου</b>		
p-τιμή <sup>2</sup>		0,0001
Αναλογία κινδύνου <sup>1</sup>		0,53
95% CI		(0,39, 0,72)

**INPULSIS-2**

	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	219	329
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	92 (42,0)	98 (29,8)
<b>Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου</b>		
p-τιμή <sup>2</sup>		0,0054
Αναλογία κινδύνου <sup>1</sup>		0,67
95% CI		(0,51, 0,89)

**INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά**

	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	423	638
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	175 (41,4)	173 (27,1)
<b>Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου</b>		
p-τιμή <sup>2</sup>		<0,0001
Αναλογία κινδύνου <sup>1</sup>		0,60
95% CI		(0,49, 0,74)

<sup>1</sup> Με βάση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν σε έως και 372 ημέρες (52 εβδομάδες + περιθώριο 7 ημερών).  
<sup>2</sup> Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test).  
<sup>3</sup> Με βάση ένα μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.

Μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία SGRQ την εβδομάδα 52: Στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών INPULSIS, οι αρχικές βαθμολογίες SGRQ ήταν 39,51 στην ομάδα του nintedanib και 39,58 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η υπολογιζόμενη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 52 στη συνολική βαθμολογία SGRQ ήταν μικρότερη στην ομάδα του nintedanib (3,55) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,96), με μία διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23, p=0,0923). Συνολικά, η επίδραση του nintedanib στη οξειτζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, όπως μετρείται με τη συνολική βαθμολογία SGRQ, είναι μέτρια, υποβληθάνοντας μικρότερη επίδειξη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Χρόνος έως την πρώτη οξεία παροξυσμού της IPF: Στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών INPULSIS, ένας αριθμητικά χαμηλότερος κίνδυνος για την πρώτη οξεία παροξυσμού παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Βλ. Πίνακα 6 για μεμονωμένα και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης.

Πίνακας 6: Ανάλυση της συντότητας των ασθενών με οξείες παροξυσμικές της IPF σε 52 εβδομάδες και του χρόνου έως την πρώτη παροξυσμική σε αναφέρονται από τον ερευνητή συντότητα στις μελέτες INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία INPULSIS-1

	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	204	309
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	19 (6,1)	11 (5,4)
<b>Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου</b>		
p-τιμή <sup>2</sup>		0,6728
Αναλογία κινδύνου <sup>1</sup>		1,15
95% CI		(0,54, 2,42)

**INPULSIS-2**

	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	219	329
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	21 (9,6)	12 (3,6)

Σύγκριση έναντι οικονομικού φαρμάκου <sup>1</sup>		
p-τιμή <sup>2</sup>		0,0050
Αναλογία κινδύνου <sup>3</sup>		0,38
95% CI		(0,19, 0,77)
INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκριτικά		
Οικονομικό φάρμακο		Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	423	638
Αδελφικές με συμβάντα, N (%)	32 (7,6)	31 (4,9)
Σύγκριση έναντι οικονομικού φαρμάκου <sup>1</sup>		
p-τιμή <sup>2</sup>		0,0823
Αναλογία κινδύνου <sup>3</sup>		0,64
95% CI		(0,39, 1,05)

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

<sup>2</sup> Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test).

<sup>3</sup> Με βάση ένα μοντέλο πολυλόγιστου Cox.

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

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

Οικονομικό φάρμακο			Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα		
Αριθμός σε κίνδυνο	204	309			
Αδελφικές με συμβάντα, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)			
Σύγκριση έναντι οικονομικού φαρμάκου <sup>1</sup>					
p-τιμή <sup>2</sup>		0,2880			
Αναλογία κινδύνου <sup>3</sup>		0,63			
95% CI		(0,29, 1,36)			
INPULSIS-2					
Αριθμός σε κίνδυνο	219	329			
Αδελφικές με συμβάντα, N (%)	20 (9,1)	22 (6,7)			
Σύγκριση έναντι οικονομικού φαρμάκου <sup>1</sup>					
p-τιμή <sup>2</sup>		0,2995			
Αναλογία κινδύνου <sup>3</sup>		0,74			
95% CI		(0,40, 1,35)			

Οικονομικό φάρμακο			Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα		
Αριθμός σε κίνδυνο	423	638			
Αδελφικές με συμβάντα, N (%)	33 (7,8)	35 (5,5)			
Σύγκριση έναντι οικονομικού φαρμάκου <sup>1</sup>					
p-τιμή <sup>2</sup>		0,1399			
Αναλογία κινδύνου <sup>3</sup>		0,70			
95% CI		(0,43, 1,12)			

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

<sup>2</sup> Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test).

<sup>3</sup> Με βάση ένα μοντέλο πολυλόγιστου Cox.

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

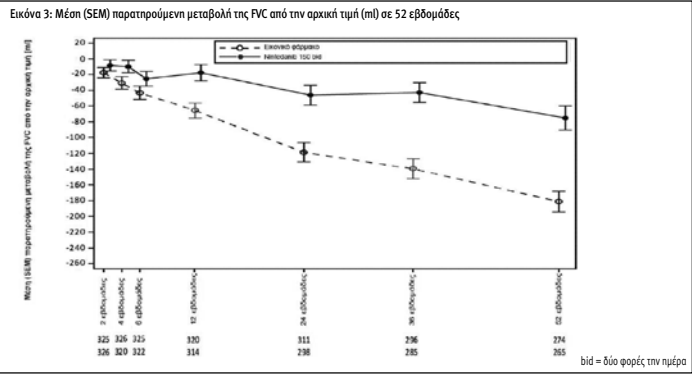
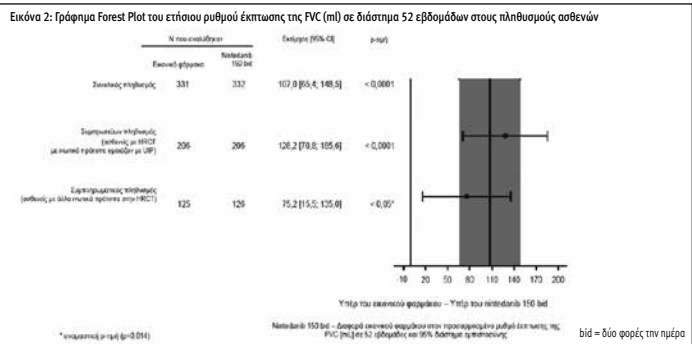
κατά -0,77 μονάδες την εβδομάδα 12, με βάση την προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή. Μια post hoc σύγκριση κατέδειξε ότι η έκπτωση της FVC σε αυτούς τους ασθενείς ήταν σε συμφωνία με την έκπτωση της FVC σε ασθενείς με λιγότερο προχωρημένη νόσο και οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Όφεν στις δοκιμές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

πρωτότυπο στην HRCT, όπως αυτό εκτιμήθηκε από κεντρική επιτροπή. Τυχαίοποιήθηκαν 412 ασθενείς με HRCT με ινωτικό πρότυπο ινωτικό με σύνηθη διάθεση πνευμονίας (UIP) και 251 ασθενείς με άλλα ινωτικά πρότυπα στην HRCT. Στη μελέτη αυτή, υπήρξαν 2 συμπτωματογενείς πληθυσμοί που καθορίστηκαν για τις αναλύσεις: όλοι οι ασθενείς (η συνολικός πληθυσμός) και οι ασθενείς με HRCT με ομοιόμορφο με UIP ινωτικό πρότυπο. Οι ασθενείς με άλλα ινωτικά πρότυπα στην HRCT αντιπροσώπευαν τον συμπληρωματικό πληθυσμό. Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της βίαιης ζωτικής χωρητικότητας (FVC) (σε ml σε διάστημα 52 εβδομάδων). Τα κύρια δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στο συνολικό βαθμολόγιο του King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) κατά την εβδομάδα 12, ο χρόνος έως την πρώτη οξεία παραρρόση της ILD ή τον θάνατο σε 52 εβδομάδες, και ο χρόνος έως τον θάνατο σε 52 εβδομάδες. Οι ασθενείς είχαν μέση (τυπική απόκλιση [SD, ελάτ.-μην.]) ηλικία 65,8 (9,8, 27-87) έτη και μέση FVC 69,0% της προβλεπόμενης (15,6, 42-137). Οι υποκείμενες κλινικές διαγνώσεις ILD κατά ομάδες που αντιπροσώπευαν στη μελέτη ήταν πνευμονία ιδίως υπερευαίσθητος (26,1%), αυτάνοσος ILDs (25,6%), ιδιοπαθή εστιακή διάμεση πνευμονία (18,9%), σταθμισμένη ιδιοπαθής διάμεση πνευμονία (17,2%) και άλλες ILDs (12,2%). Η μελέτη INBUILD δεν ήταν σχεδιασμένη ούτε είχε τη στατιστική ισχύ για να παρέχει δεδομένα οφελών του nintedanib σε ειδικές υποομάδες με βάση τη διάγνωση. Τα αποτελέσματα ήταν σταθερά στις υποομάδες με βάση τη διάγνωση της ILD. Η εμπειρία με το nintedanib σε πολύ σπάνιες ILDs με εξελκτική πνευμονική ίνωση, είναι περιορισμένη. **Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC:** Ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (σε ml) σε διάστημα 52 εβδομάδων μειώθηκε σημαντικά κατά 107,0ml σε ασθενείς που λάμβαναν Όφεν συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν οικονομικό φάρμακο (πίνακας 8), το οποίο αντιστοιχεί σε σχετικό αποτέλεσμα της θεραπείας 57,0%.

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

	Οικονομικό φάρμακο	Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	331	332
Ρυθμός (SE) έκπτωσης σε 52 εβδομάδες	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Σύγκριση έναντι οικονομικού φαρμάκου		
Διαφορά <sup>1</sup>		107,0
95% CI		(65,4, 148,5)
τιμή p		< 0,0001

<sup>1</sup> Με βάση έναν τυχαίο συντελεστή πολυλόγιστου με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις στις θεραπείες, πρότυπο στην HRCT, σταθερές αναικτικές επιδράσεις του χρόνου, αρχική FVC [ml] και συμπεριλαμβανομένων των άλλων επιδράσεων θεράπεια-χρόνου και αρχικής τιμής-χρόνου. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στον συμπεριλαμβανόμενο πληθυσμό ασθενών με HRCT με ινωτικό πρότυπο ομοιόμορφο με UIP. Η δράση της θεραπείας ήταν αντίστοιχη και στον συμπληρωματικό πληθυσμό ασθενών με



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

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

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

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

<sup>2</sup> Με βάση ένα μοντέλο λογαριθμικής πιθανότητας με συνεχή συμμεταβλητή αρχικής FVC % της προβλεπόμενης και διακριτή συμμεταβλητή πρότυπο ΗΡΤ.

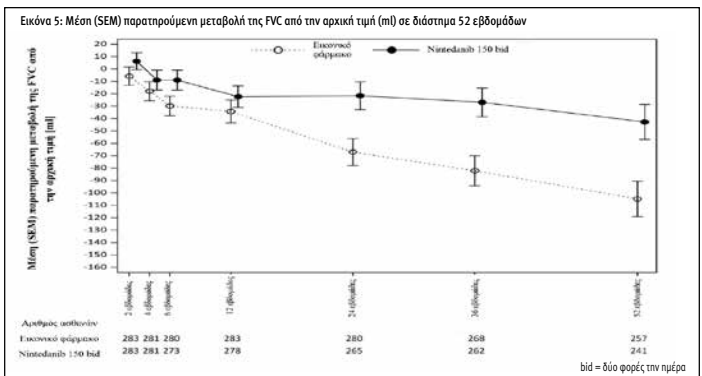
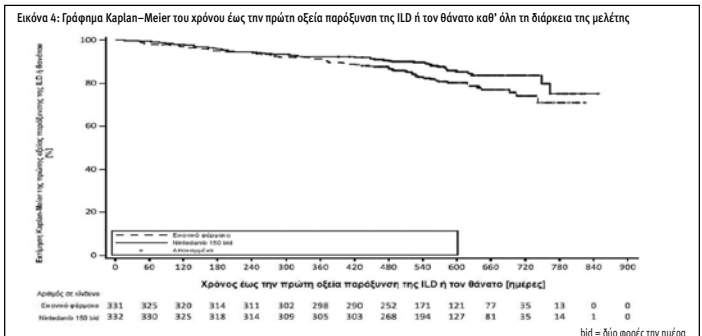
**Χρόνος έως την πρώτη οξεία παροξυσμό της ILD ή τον θάνατο: KaP<sup>2</sup>** όλη τη διάρκεια της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον ένα συμβάν πρώτης οξείας παροξυσμού της ILD ή θανάτου ήταν 13,9% στην ομάδα του Όφεν και 19,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αναλογία κινδύνου (HR)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

European League Against Rheumatism) το 2013 και μία υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) θώρακος που είχε διενεργηθεί εντός των προηγούμενων 12 μηνών. Ένα σύνολο 580 ασθενών με υπολογιστική τομογραφία σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε Όφεν 150mg bid είτε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για τουλάχιστον 52 εβδομάδες, από τους οποίους 576 ασθενείς έλαβαν θεραπεία. Η τυχαιοποίηση στρατολογήθηκε βάσει εντοπισμού ανωμαλιών θώρακα της τομογραφίας (ΑΤΑ). Οι ουγκερκίμιοι ασθενείς παρέχονταν στην τυφλωμένη θεραπεία της μελέτης για έως 100 εβδομάδες (βίωσιμη έκθεση στο Όφεν 15,4 μνες, μέση έκθεση στο Όφεν 14,5 μνες). Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC σε 52 εβδομάδες. Τα βασικά αποτελέσματα τελικού σημείου ήταν η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στην προσαρμοσμένη Βαθμολογία Δέρματος κατά Rodnan (mRSS) την εβδομάδα 52 και η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία στο Αναμενόμενο Ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRQ) την εβδομάδα 52. Στον συνολικό πληθυσμό, 75,2% των ασθενών ήταν γυναίκες. Η μέση (τυπική απόκλιση [SD, ελάχ-μην]) ηλικία ήταν 54,0 (12,2, 20-79) έτη. Συνολικά, 51,9% των ασθενών είχαν διάχυτη δερματική συστηματική σκλήρυνση (SSc) και 48,1% είχαν περιορισμένη δερματική SSc. Ο μέσος (SD) χρόνος από την πρώτη εκδήλωση ενός συμπτώματος μ Raynaud ήταν 3,49 (1,7) έτη. Κατά την έναρξη, 49,0% των ασθενών ελάμβαναν σταθερή θεραπεία με μικροφονολίτη (46,5% μικροφονολίτη μονοθερ, 1,9% μικροφονολίτη νάτριο, 0,5% μικροφονολίτη οξύ). Το προφίλ ασφαλείας σε ασθενείς με ή χωρίς υπολογιστική κατά την έναρξη ήταν συγκρίσιμο. **Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC:** Ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (ml) σε διάστημα 52 εβδομάδων μειώθηκε σημαντικά κατά 41,0ml σε ασθενείς που λάμβαναν Όφεν ως 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	Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα
<b>Αριθμός ασθενών που αναλύθηκαν</b>	288	287
<b>Ρυθμός<sup>1</sup> (SE) έκπτωσης σε 52 εβδομάδες</b>	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
<b>Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου</b>		
Διαφορά <sup>1</sup>		41,0
95% CI		(29,79,0)
τιμή p		<0,05

<sup>1</sup> Με βάση έναν τυκαιο συντελεστικό πιθανότητας με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις της θεραπείας, εντοπισμού ΑΤΑ, φύλου, σταθερές ουγκερκίμιοι του χρόνου, αρχική FVC (ml), ηλικία, ύψος και συμπεριλαμβανόμενων των αλληλεπιδράσεων θεραπείας-χρόνου και αρχικής ηλικίας-χρόνου. Η κατάλυση υπερμετρωμένου για το ειδικό ανά ασθενή σημείο τυχής και του χρόνου. Τα σφάλματα μεταξύ των ασθενών αναμενόμενοι, με βάση ένα μοντέλο με δομημένο πίνακα μεταβλητότητας συμμεταβλητότητας. Η μέση τιμή διάχυσης πνευμονοπάθεια οξεία/χρόνια με συστηματική σκλήρυνση / της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά του Ρευματισμού (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) το 2013 και μία υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) θώρακος που είχε διενεργηθεί εντός των προηγούμενων 12 μηνών. Ένα σύνολο 580 ασθενών με υπολογιστική τομογραφία σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε Όφεν 150mg bid είτε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για τουλάχιστον 52 εβδομάδες, από τους οποίους 576 ασθενείς έλαβαν θεραπεία. Η τυχαιοποίηση στρατολογήθηκε βάσει εντοπισμού ανωμαλιών θώρακα της τομογραφίας (ΑΤΑ). Οι ουγκερκίμιοι ασθενείς παρέχονταν στην τυφλωμένη θεραπεία της μελέτης για έως 100 εβδομάδες (βίωσιμη έκθεση στο Όφεν 15,4 μνες, μέση έκθεση στο Όφεν 14,5 μνες). Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC σε 52 εβδομάδες. Τα βασικά αποτελέσματα τελικού σημείου ήταν η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στην προσαρμοσμένη Βαθμολογία Δέρματος κατά Rodnan (mRSS) την εβδομάδα 52 και η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία στο Αναμενόμενο Ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRQ) την εβδομάδα 52. Στον συνολικό πληθυσμό, 75,2% των ασθενών ήταν γυναίκες. Η μέση (τυπική απόκλιση [SD, ελάχ-μην]) ηλικία ήταν 54,0 (12,2, 20-79) έτη. Συνολικά, 51,9% των ασθενών είχαν διάχυτη δερματική συστηματική σκλήρυνση (SSc) και 48,1% είχαν περιορισμένη δερματική SSc. Ο μέσος (SD) χρόνος από την πρώτη εκδήλωση ενός συμπτώματος μ Raynaud ήταν 3,49 (1,7) έτη. Κατά την έναρξη, 49,0% των ασθενών ελάμβαναν σταθερή θεραπεία με μικροφονολίτη (46,5% μικροφονολίτη μονοθερ, 1,9% μικροφονολίτη νάτριο, 0,5% μικροφονολίτη οξύ). Το προφίλ ασφαλείας σε ασθενείς με ή χωρίς υπολογιστική κατά την έναρξη ήταν συγκρίσιμο. **Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC:** Ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (ml) σε διάστημα 52 εβδομάδων μειώθηκε σημαντικά κατά 41,0ml σε ασθενείς που λάμβαναν Όφεν ως ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (Πίνακας 10), το οποίο αντιστοιχεί σε σχετική αποτελεσματικότητα 43,8%.



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

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

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

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

	Εικόνατο φάρμακο	Όφεν 150mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που αναλύθηκαν	288	287
Ρυθμός (SE) έκπτωσης σε 52 εβδομάδες	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Σύγκριση έναντι εικόνατο φάρμακου		
Διαφορά†	1,15	
95% CI	(0,09, 2,21)	
πίστ p	0,05	

† Με βάση έναν τυαίο συντελεστή πιθανόδηρσης με σταθερές συγκεντρώσεις επδράσης της θεραπείας, ενταξίως Α1Α, σταθερές συγκεντρώσεις επδράσης του χρόνιου, αρχικής FVC (% προβλ.) και συμπεριλαμβανόμενων των αλληλεπιδράσεων μεταξύ φάρμακων και αρχικής τιμής FVC. Η τυαία επίδραση συμπεριληφθηκε για το ειδικό ανά ασθενή σημείο τυός και του χρόνου. Τα σφάλματα εντός του ασθενή μοντελοποιήθηκαν μεύο ενός μη δομημένου γίνατο διασποράς ανισοδυναμίας.

Η ενδοτυική διάκριση μεταξύ ασθενή μεύο ενός πίνακα μεταβλητότητας συμπεριληφθηκε ανισοδυναμίας μεταβλητότητας

**Μεταβολή από την αρχική τυία στην τροποποιημένη Βαθμολογία Δεύτερας κατά Ρόσλιν (mR5S) την εβδομάδα 52:** Η προσαρμογμένη μεύο απόλυτη μεταβολή από την αρχική τυία στη Βαθμολογία mR5S την εβδομάδα 52 ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας του Όφεν (2,17 (95% CI -2,69, -1,65)) και της ομάδας του εικόνατο φάρμακου (-1,96 (95% CI -2,48, -1,45)). Η προσαρμογμένη μεύο διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν -0,21 (95% CI -0,94, 0,53;  $p = 0,5785$ ). **Μεταβολή από την αρχική τυία στη συνολική Βαθμολογία στο Ανεπιβεβαιωμένο Ερωτηματολόγιο του St. George (SGRO) την εβδομάδα 52:** Η προσαρμογμένη μεύο απόλυτη μεταβολή από την αρχική τυία στη συνολική Βαθμολογία SGRO την εβδομάδα 52 ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας του Όφεν (0,81 (95% CI -0,92, 2,55)) και της ομάδας του εικόνατο φάρμακου (-0,88 (95% CI -2,58, 0,82)). Η προσαρμογμένη μεύο διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 1,69 (95% CI -0,73, 4,12;  $p = 0,1711$ ). **Ανάλυση επιβίωσης:** Η θνησιμότητα κατά τη διάρκεια όλης της μελέτης ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας του Όφεν ( $N = 10$ , 3,5%) και της ομάδας του εικόνατο φάρμακου ( $N = 9$ , 3,1%). Από την ανάλυση του τυός και του θάνατο κατά τη διάρκεια όλης της μελέτης προέκυψε HR 1,16 (95% CI 0,47, 2,84;  $p = 0,7553$ ). **Διάγραμμα 13:** Σε μία ειδική μελέτη σε ασθενείς με νεφροκατακλίση, οι μέτρητες ΟΥΤ/ΟΚ καταγραφόμενες και έδειξαν ότι μία εφάραξ από το στόματος δόση 200mg nintedanib, καθώς και πολλαπλές από το στόματος δόσεις 200mg nintedanib που χορηγήθηκαν δύο φορές την ημέρα για 15 ημέρες δεν παρέτεινε το διάστημα ΟΥΤ/ΟΚ. **Παθητικότητα Πληθυσμού:** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων είχε δύο φορές αναλογισθεί από την υπεράβαση οφθαλμών των αποτελεσμάτων των μετρήσεων με το Όφεν σε όλες τις υποκατηγορίες του παθητικού πληθυσμού στην IPF (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παθητική χρήση). **5.2 Φαρμακοκινητική ιδιότητες: Απορρόφηση:** Το nintedanib έφραξε τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος περίπου 2-4 ώρες μετά την απόσταση χορήγησης και καμμία βιοαύξηση ζήτησης κάτω από συνθήκες πύσης (εύρος 0,8-5,4 ώρες). Η απόλυτη βιοαύξηση ανάως δόσης 100mg ήταν 4,7% (90% CI: 3,615, 6,078) σε υγιείς εθελόντες. Η απορρόφηση και η βιοαύξηση αντιστοιχούν μεύο έναντι επδράσης των μεταφορών και σημαντικο μεταβολοφόρο μείωντος διόδοι. Η αναλογιστική της δόσης καταδείχθηκε με την αύπηση της έκθεσης στο nintedanib (εύρος δόσης 50-150mg για την ήπια τυή και 150-300mg δύο φορές την ημέρα). Ο συγκνερωμένος σφαιρικός καταστροφή στο πλάσμα επιδειχθηκε ενός μιας εβδομάδας χορήγησης το αργότερα. Μετά από την πρόληψη τήρησης, η έκθεση από nintedanib αυξήθηκε κατά 20% περίπου σε σύγκριση με τη χορήγηση σε συνθήκες νύπσης (CI: 95,3-152,5%) και υπήρξε καθυστέρηση της απορρόφησης (διάστημα Tmax σε νύπση: 2,00 ώρες, σε οπηση: 3,98 ώρες). **Κατανομή:** Το nintedanib ακολουθεί τυλοειδών διασπορά και κατανομή. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση, παρατηρήθηκε υψηλή όγκια κατανομή (Vss: 1.050 L, 45,0% gCV). Η *in vitro* πρωτεϊνική δέσμευση του nintedanib στο ανθρώπινο πλάσμα ήταν υψηλή, με κλάσση δέσμευσης 97,8%. Η αλβουμίνη του ορού θεωρείται ως η μεύοση πρωτεϊνική δέσμευση. Το nintedanib διασποράσε κατά κύριο λόγο μεύο με αναλογία μίματος προς πλάσμα 0,869. **Βιοταξινόμηση:** Η κύρια μεταβολική αντιστροφή για το nintedanib είναι η υδρολυτική διάσπαση από εστεράσης που οδηγεί στο τμήμα ελεύθερου οξέος BIBF 1202. Το BIBF 1202 υφίσταται κατόπιν γλυκοσυνοτυπίασης (UGT), από UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 και UGT 1A10 σε BIBF 1202 γλυκοσυνοτυπία. Μόνο ένας μικρός λόγος της βιοαύξησης του nintedanib απομεινώνεται ως ελεύθερο CYP, με το CYP 3A4 να είναι το κύριο ενζύμο που συμμετέχει. Ο μεύοσην εξορμήσιμος από το CYP μεταβολίτης ήταν διανιττανός να ανενεργός στο πλάσμα στη μελέτη ADME στο άνθρωπο. *In vitro*, ο εξορμήσιμος από το CYP μεταβολίτης ενδύθηκε για περίπου 50% σε σύγκριση με περίπου 25% της διάσπασης του εστερά. Κατένεε εν το nintedanib, BIBF 1202 και BIBF 1202 γλυκοσυνοτυπία δεν ανενεργόσαν ούτε προέκυλεσαν εσομηγή των ενζύμων CYP σε προκλίκες ενδύσεις. Εσομηγές, αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων μεταξύ του nintedanib και των υποστηρικτών του CYP, των αναστολέων του CYP ή των επαγωγών του CYP δεν αναμνησύν. **Αποβολή:** Η ολική καθαύρα πλάσματος μετά την ενδοφλέβια έγχυση ήταν υψηλή (CI: 1.390mL/min, 28,8% gCV). Η απέκκριση από το ούρα αμελητικής διασποράς οπησης εντός 48 ωρών ήταν περίπου το 0,05% της δόσης (31,5% gCV) μετά την απόσταση χορήγησης και περίπου το 1,4% της δόσης (24,2% gCV) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Η νεφρική καθαύρα ήταν 20mL/min (32,6% gCV). Η κύρια οδός αποβολής της οξείαζινης με το φάρμακο ροδιένεργος μετά την απόσταση χορήγησης [<sup>14</sup>C] nintedanib ήταν μέσω κοιλιακής επένδυσης/απέκκρισης με το κόπρανα (93,4% της δόσης, 2,61% gCV). Η συμβολή της νεφρικής

απέκκρισης στην ολική καθαύρα ήταν μικρή (0,649% της δόσης, 26,3% gCV). Η συνολική ανάκτηση θεωρήθηκε πλήρης (περίπου 90%) εντός 4 ημερών από το χορήγηση. Ο τεύλος κρομμίσος ζήτης του nintedanib ήταν μεταξύ 10 και 15 ώρες (gCV περίπου 50%). **Γρομμίσκος/μυ γρομμίσκος/οπί:** Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) του nintedanib μπορεί να θεωρηθεί γραμμικός σε σχέση με το χρόνο (δηλ. από τα δεδομένα εφάραξ δόσης μπορούν να εξαχθούν τα δεδομένα πολλαπλών ημερών). Η συσώρευση μετά από πολλαπλή χορήγηση ήταν 1,04 φορές για τη C<sub>max</sub> και 1,38 φορές για την AUC<sub>0-24</sub>. Οι κατευθυνόμενες συγκεντρώσεις του nintedanib παρέμειναν σταθερές για πάνω από ένα χρόνο. **Μεταφορά:** Το nintedanib είναι ένα υπόστρωμα της P-gp. Για το δυναμικό αλληλεπιδράσεων του nintedanib με αυτόν τον μεταφορέα, (βλ. παράγραφο 4.5). Το nintedanib καταδείχθηκε ότι δεν είναι υποστρωματό ή αναστολέων των OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ή MRP-2 *in vitro*. Το nintedanib δεν ήταν επίσης υποστρωματό του BCRP. Μόνο ένα ασθενές δυναμικό αναστολή στους OCT-1, BCRP και P-gp παρατηρήθηκε *in vitro* που θεωρείται μικρή κλινικής σημασίας. Το ίδιο ισχύει για τη δυνατότητα ως υποστρωματό του OCT-1. **Ανάλυση φαρμακοκινητικής πλθυσμού σε ειδικούς πληθυσμούς:** Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του nintedanib ήταν παρόμοιες σε υγιείς εθελόντες, ασθενείς με IPF, ασθενείς με άλλες χρόνιας ινιαικές ILD με προοδικό φαινόμενο, ασθενείς με SSC-ILD και ασθενείς με καρκίνο. Με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής πλθυσμού (PopPK) σε ασθενείς με IPF και μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (MMKT) ( $N = 1$ , 191) και περιγραφές διερευνητικής, η έκθεση στο nintedanib δεν εμπροσέτασε από το φύλο (διορθωμένη ως προς το οωματικό βάρος), την ήπα και κρέια νεφρική διανομή (εσομηγόμενα) (εσομηγόμενα με βάση τη καθαύρα χημείων), την κατανομή αλόκληρ ή το γόνυτυπο της P-gp. Ανάλυση φαρμακοκινητικής πλθυσμού (PopPK) έδειξε μέτρες επδράσης στην έκθεση σε nintedanib ανάλογο με την ηλικία, το οωματικό βάρος και τη φυλή (βλ. παράγραφο 4.5). Με βάση την υψηλή διάκριση της έκθεσης μεταξύ των σέμων που παρατηρήθηκαν, αυτές οι μέτρες επδράσης δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές (βλ. παράγραφο 4.4). **Ηλικία:** Η έκθεση στο nintedanib αυξήθηκε γραμμικά με την ηλικία. Η AUC<sub>0-24</sub> σημειώθηκε κατά 16% για έναν ασθενή ηλικίας 45 ετών και αυξήθηκε κατά 13% για έναν ασθενή ηλικίας 76 ετών οακτιό να έναν ασθενή με τη δίμηνη 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 πλθυσμού (PopPK), παρατηρήθηκε μολίση στην έκθεση στο nintedanib περίπου 20-25% σε ασθενείς ηλικίας > 75 ετών σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. **Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε παιδιατρικό πληθυσμό. Ζωματικό βάρος:** Παρατηρήθηκε αντιστροφή σχέση μεταξύ του οωματικού βάρους και της έκθεσης στο nintedanib. Η AUC<sub>0-24</sub> αυξήθηκε κατά 25% για έναν ασθενή 50kg (5' εκατοστήμορο) και μειώθηκε κατά 19% για έναν ασθενή 100kg (95' εκατοστήμορο) οακτιό να έναν ασθενή με το δώρο βάρος των 71,5kg. **Φύλη:** Η μέση έκθεση του πληθυσμού σε nintedanib ήταν κατά 33-50% υψηλότερη σε γυναίκες, Τούρβους και ιθαίοι ασθενείς και κατά 16% υψηλότερη σε ίθιπους ασθενείς ενός ήταν κατά 16-22% χαμηλότερη σε κορμάτες σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (διορθωμένη ως προς το οωματικό βάρος). Τα δεδομένα από μώρους ασθενείς ήταν πολύ περιορισμένα αλλά στο ίδιο εύρος οπης και για τους Καυκάσιους, **Ηπατική δυσλειτουργία:** Σε μία ειδική μελέτη εφάραξ δόσης φάσης I και σε σύγκριση με υγιή οπηση, η έκθεση στο nintedanib βώθηκε της C<sub>max</sub> και της AUC<sub>0-24</sub> ήταν 2,2 φορές υψηλότερη σε εθελόντες με ήπα παθητική δυσλειτουργία (Child Pugh A, 90% CI 1,3-3,7 για τη C<sub>max</sub> και 1,2-3,8 για τη AUC<sub>0-24</sub>, αντίστοιχα). Σε εθελόντες με μέτρια ποατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), η έκθεση ήταν 7,6 φορές υψηλότερη βάσει της C<sub>max</sub> (90% CI 4,4-13,2) και 8,7 φορές υψηλότερη (90% CI 5,7-13,1) βάσει της AUC<sub>0-24</sub>, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελόντες. Άτομα με σοβαρή ποατική δυσλειτουργία (Child Pugh C) δεν έχουν μελετηθεί. **Τυαυόσηνη θεραπεία με πρεγνενόνη:** Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συγκορήγηση του nintedanib με πρεγνενόνη διερευνητικής σε ασθενείς με IPF. Η ομάδα 1 έλαβε μία εφάραξ δόση 150mg nintedanib ηνικ και μετά την τελοποίηση της δόσης προς τα πάνω στο 801mg πρεγνενόνης τρεις φορές την ημέρα σε σταθερή κατάσταση ( $N = 20$  ασθενείς που έλαβαν θεραπεία). Η ομάδα 2 έλαβε θεραπεία σταθερής κατάστασης 801mg πρεγνενόνης τρεις φορές την ημέρα και είχε καθορισμό του ΦΚ προφίλ πριν και μετά από τωλκαυόσηνη 7 ημέρες συγκοήγησης θεραπείας με 150mg nintedanib δύο φορές την ημέρα ( $N = 17$  ασθενείς που έλαβαν θεραπεία). Στην ομάδα 1, οι προσαρμοσμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 95% (57% - 151%) και 96% (70% - 131%) για C<sub>max</sub> και AUC<sub>0-24</sub> του nintedanib, αντίστοιχα (n=12 για ενδοστυμική συγκοήγηση). Στην ομάδα 2, οι προσαρμοσμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% CI) ήταν 97% (86% - 110%) και 95% (86% - 106%) για C<sub>max</sub> και AUC<sub>0-24</sub> της πρεγνενόνης, αντίστοιχα (n=12 για ενδοστυμική συγκοήγηση). Με βάση ατά τα αποτελέσματα, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων μεταξύ του nintedanib και της πρεγνενόνης είναι χορηγούνται σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 4.4). **Τυαυόσηνη θεραπεία με μοσοσνέν:** Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συγκοήγηση του Όφεν με μοσοσνέν διερευνητικής σε υγιείς εθελόντες. Τα άτομα έλαβαν μία εφάραξ δόση 150mg Όφεν πριν και μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 125mg μοσοσνένος δύο φορές την ημέρα σε σταθερή κατάσταση. Οι προσαρμοσμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 103% (86% - 124%) και 99% (91% - 107%) για C<sub>max</sub> και AUC<sub>0-24</sub> του nintedanib, αντίστοιχα (n=13), υποδηλώνοντας ότι η συγκοήγηση nintedanib με μοσοσνέν δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική του nintedanib. **Τυαυόσηνη θεραπεία με από το στόματος οωμικό ανασταλτικό:** Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συγκοήγηση με SSC-ILD έλαβαν μία εφάραξ δόση συνδυασμού 30 mg σιδηλοσσταδίου και 150 mg λεβονοστεράλης ηνικ και μετά την χορήγηση δόσης 150mg nintedanib δύο φορές την ημέρα που τωλκαυόησαν 10 ημερές. Οι

προσαρμοσμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 117% (108% - 127%, C<sub>max</sub>) και 101% (93% - 111%, AUC<sub>0-24</sub>) για την σιδηλοσσταδίου και 101% (90% - 113%, C<sub>max</sub>) και 96% (91% - 102%, AUC<sub>0-24</sub>) για τη λεβονοστεράλη, αντίστοιχα (n=15), υποδηλώνοντας ότι η συγκοήγηση nintedanib δεν είχε οακτιό επίδραση στην έκθεση πλάσματος της σιδηλοσσταδίου και της λεβονοστεράλης. **Σεάν έγχυσης-αναστολή:** Οι ανάλυτες έκθεσης-αναστολή ασθενής με IPF και άλλες χρόνιας ινιαικές ILDs με προοδικό φαινόμενο έδειξαν ασθενή σχέση μεταξύ της έκθεσης nintedanib από πλάσμα και αυχίτων της AUC<sub>0-24</sub> και t<sub>1/2</sub>/ASt. Η πραγματική χορηγούμενη δόση θα μπορούσε να αποτελέσει καλύτερο προγνωστικό παράγοντα για τον χρόνο εμφάνισης διάρροιας οποαδοστής βαρύτητας, οακτιό και εάν η έκθεση στο πλάσμα ως καθοριστικός παράγοντας κινδύνου δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.4). **5.3 Πρόλογια δέσμευση για την ασφάλεια: Γενική τοοκωλογία:** Μελέτες-εοκτάσεις εφάραξ δόσης σε οωρούσιους και ποατικά υποδεικνύουν χαμηλό δυναμικό οακτιό τοοκωτότητας του nintedanib. Σε τοοκωλογικές μελέτες επολυαλυσιμικών δόσεων σε οωρούσιους, οι ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πύσην επιφρακτικών πλάκων, αλωμαϊκή κατάκλιση) οακτιόζαταν κυρίως με το μηχανισμό δράσης (π.χ. αναστολή του VEGF-2) του nintedanib. Αυτές οι αλλαγές είναι γινόμενες από άλλους αναστολέες του VEGFR-2 και μεύο των θεωρητικών αναστολέων της κατάνισης αυτών των φαρμάκων (class effects). Διάφορα και έμετος που συνδύονταν από μείωση κατανομή τροφής και αμείωση οωματικού βάρους παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοοκωτότητας σε μη τυρκακτιό. Δεν υπήρξαν ενδείξεις αύπησης των ποατικών ενζύμων σε οωρούσιους, οακτιό και πύσην στυμολλίσης. Ημες αυχίτων με ποατικά ενζύμια, οι οποίες δεν οφθαίναν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οπης διάρροια, παρατηρήθηκαν μώο σε ασθενείς πύσης. **Αναστρογική τοοκωτότητα:** Σε οωρούσιους, η εμφρακτική θνησιμότητα και οι τελευταίως επδράσεις παρατηρήθηκαν με επίπεδο έκθεσης χαμηλότερα από τη μέγιστη αντισυμμετή δόση για τον άνθρωπο (MRHD) των 150mg δύο φορές την ημέρα. Παρατηρήθηκαν επίσης επδράσεις στην ανάπτυξη του οακτιό οακτιό και στην ανάπτυξη των μεγάλων αρτηριών σε υπερτασικά επιπέδα έκθεσης. Σε κοουλέα, η εμφρακτική θνησιμότητα και οι τελευταίως επδράσεις παρατηρήθηκαν με μία έκθεση περίπου 3 φορές υψηλότερη από τη μέγιστη αντισυμμετή δόση του ανθρώπου (MRHD) αλλά αμείωνες επδράσεις στην εμφρακτική ανάπτυξη του οακτιό οακτιό και της καρδιάς παρατηρήθηκαν ήδη με μία έκθεση χαμηλότερη από αυτήν στη MRHD του 150mg δύο φορές την ημέρα. Σε μελέτες πύσης και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε οωρούσιους, οι επδράσεις στην προ-και μεταγεννητική ανάπτυξη παρατηρήθηκαν με μία έκθεση χαμηλότερη από την MRHD. Μια μελέτη ανδρικής γονιμότητας και πρώτης εμφρακτικής ανάπτυξης έπυς και την εμφρακτική σε οωρούσιους δεν αποκάλυψε επδράσεις στο ανδρογόνο αναπαραγωγικό σύστημα και την ανδρογί γονιμότητα. Σε οωρούσιους, μικρές ποοτικές ραδιοαπομειώνων nintedanib και/ή των μεταβολιτών του αποσπειρόταν στο γάλα (< 5,5% της χορηγούμενης δόσης). Από τις διετικές μελέτες κανονικής γέννησης σε ποατικούς και οωρούσιους, δεν υπήρξε καμία ένδειξη ενδοκρινικής γονιμότητας ή δράσης του nintedanib. Μελέτες γονιμότητας δεν υπέδειξαν μεταλλοβιοτικό δυναμικό για το nintedanib. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΗΡΟΦΟΡΕΙΣ: 6.1 Κατάλογος ενδύσεων: Περιεχόμενο οακτιό:** τρυκωλοκίνη, μέσος αλωμαϊός, λίπος στερεός, λεκθίνη (οίσιος) (E322), κέλυφος καμπίοτος/ζελατίνης, γλυκερόλι, (85%), διοξείδιο του οπαιού (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδηρού (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδηρού (E172), Μελάνι εκτύπωσης, κόκκινα μαύρα οξείδιο του σιδηρού (E172), προπυλοκαρβονάτη (E1520). **6.2 Διατάξεις αμειώνων:** Δεν εφαρμόστηκαν. **6.3 Διάρεξη τήρησης:** 3 χρόνια. **6.4 Βιαιότερες προρρήξεις κατά την φύληση του τυός:** Μία ποατική σε θερμοκρασία μεύοτηνη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία. **6.5 Φύση και οωστατική του περιεχόμενα:** Όφεν 100mg οακτιό και/ή: Τα οακτιό κούκλια Όφεν 100mg διατίθενται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας: 30 x 1 μολακό κούκλια σε διατμήτες κούκλιες δόσης Όφεν Αλοουμίου/Αλοουμίου, 60 x 1 μολακό κούκλια σε διατμήτες κούκλιες δόσης Όφεν Αλοουμίου/Αλοουμίου. Όφεν 150mg οακτιό και/ή: Τα οακτιό κούκλια Όφεν 150mg διατίθενται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας: 30 x 1 μολακό κούκλια σε διατμήτες κούκλιες δόσης Αλοουμίου/Αλοουμίου, 60 x 1 μολακό κούκλια σε διατμήτες κούκλιες δόσης Όφεν Αλοουμίου/Αλοουμίου. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα οι συσκευασίες. **6.6 Βιαιότερες προρρήξεις απόρριξης και άλλες κεραιρίες:** Σε περίπτωση εφορής με το πικρόνεμο του κούκλιού, το κέραιο πρέπει να πλύνεται αμέσως με σάβουνο νερό (βλ. παράγραφο 4.2). Κάθε ανομολογημένο φαρμακευτικό περιεχόμενο ή υπεμεινωμένο πρέπει να απορριπεί οωμνημα με τη κατόπιν ακιόνησης οακτιό τις διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΕΙΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Γερμανία. **8. ΑΡΘΙΩΜΟΣ (Ο) ΔΙΑΤΕΙΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Όφεν 100mg οακτιό και/ή: EU/1/14/979/001, EU/1/14/979/002. Όφεν 150mg οακτιό και/ή: EU/1/14/979/003, EU/1/14/979/004. **9. ΗΜΕΡ/ΝΑ ΠΡΟΤΙΣ ΤΗ ΕΚΤΡΗΣΗ/ΑΝΑΜΟΝΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΕΙΣ:** Ημερομηνία πρώτης εφορή: 15 Ιανουαρίου 2015. Ημερομηνία τελοτικής ανανέωσης: 23 Σεπτεμβρίου 2019. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΡΘΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΙΜΕΝΙΟΥ:** 13 Οκτωβρίου 2021.

**Λεπτομέρηες πληροφοριών για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στην δικτυακή τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.**

