

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Copiktra 15 mg твърди капсули

Copiktra 25 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Copiktra 15 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 15 mg дувелизиб (duvelisib) (като монохидрат)

Copiktra 25 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 25 mg дувелизиб (duvelisib) (като монохидрат)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Copiktra 15 mg твърди капсули

Непрозрачни, розови твърди желатинови капсули размер 2, с надпис „duv 15 mg“ с черно мастило. Размери: приблизително 18 mm x 6 mm (дължина и диаметър).

Copiktra 25 mg твърди капсули

Непрозрачни, в бяло до почти бяло и оранжево, твърди желатинови капсули размер 2, с надпис „duv 25 mg“ с черно мастило. Размери: пригл. 18 mm x 6 mm (дължина и диаметър).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Монотерапията с Copiktra е показана за лечение на възрастни пациенти със:

- Рецидивираща или рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия (CLL) след поне две предходни терапии (вж. т. 4.4. и 5.1.)
- Фоликуларен лимфом (FL), който е рефрактерен към поне две предходни системни терапии (вж. т. 4.4. и 5.1.)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Copiktra трябва да се провежда от лекар с опит в прилагането на противоракови терапии.

Дозировка

Препоръчителната доза е 25 mg дувелизиб два пъти дневно. Цикълът се състои от 28 дни. Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Пропуснати или приложени по-късно дози

Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че ако една доза е пропусната с по-малко от 6 часа, пропуснатата доза трябва да се приеме веднага и следващата доза трябва да се приеме както обикновено. Ако една доза е пропусната с повече от 6 часа, пациентите трябва да бъдат посъветвани да изчакат и да приемат следващата доза в обичайното време.

Модификации на дозата при съпътстващо приложение с инхибитори на CYP3A4

Дозата Copiktra трябва да се намали до 15 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол) [вж. точка 4.5]. Не е необходимо коригиране на дозата при едновременно приложение с умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. флуконазол), но потенциалните нежелани реакции на дувелизиб трябва да бъдат внимателно проследявани.

Модификации на дозата при нежелани реакции

Токсичността трябва да се овладява съгласно 1 с намаляване на дозата, прекъсване на лечението или преустановяване на Copiktra.

Таблица 1: Модификации на дозата Copiktra и управление на токсичността

Токсичност	Степен на нежелана реакция	Препоръчително управление
Нехематологични нежелани реакции		
Инфекции	Инфекция от степен 3 или по-висока	• Спрете Copiktra, докато отшуми • Възобновете със същата или намалена доза (25 mg или 15 mg два пъти дневно)
	Клинична цитомегаловирусна (CMV) инфекция или виремия (положителен PCR или антигенен тест)	• Спрете Copiktra, докато отшуми • Възобновете със същата или намалена доза (25 mg или 15 mg два пъти дневно) • Ако Copiktra бъде възобновена, наблюдавайте пациентите за реактивация на CMV (чрез PCR или антигенен тест) поне веднъж месечно. В клинични проучвания iNHL, FL (IPI-145-06) и CLL/SLL (IPI-145-07) резултатите от започване със същата доза или намаляване са сравними
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> пневмония (PJP)	• При подозирана PJP спрете Copiktra, докато бъде оценена • При потвърдена PJP прекратете Copiktra
Неинфекциозна диария или колит	Лека/умерена диария (степен 1-2, до 6 изхождания на ден над изходното ниво), която се повлиява от антидиарични средства,	• Без промяна в дозата • Започнете поддържаща терапия с подходящи антидиарични средства • Наблюдавайте поне веднъж седмично, докато не отшуми
	ИЛИ	
	Асимптоматичен (степен 1) колит	• Спрете Copiktra, докато отшуми • Започнете поддържаща терапия с
	Лека/умерена диария (степен 1-2, до 6	

Токсичност	Степен на нежелана реакция	Препоръчително управление
	изхождания на ден над изходното ниво), която не се повлиява от антидиарични средства	ентеросолвентни стероиди (напр. будезонид) • Наблюдавайте поне веднъж седмично, докато отшуми • Възобновете с намалена доза (15 mg два пъти дневно)
	Коремна болка, изпращения със слуз или кръв, промяна в ритма на дефекация, перитонеални признаци, ИЛИ Тежка диария (степен 3, > 6 изхождания на ден спрямо изходното ниво)	• Спрете Copiktra, докато отшуми • Започнете поддържаща терапия с ентеросолвентни стероиди (напр. будезонид) или системни стероиди • Наблюдавайте поне веднъж седмично, докато отшуми • Възобновете с намалена доза (15 mg два пъти дневно) • При повтаряща се диария от степен 3 или повтарящ се колит от всяка степен прекратете Copiktra
	Животозастрашаващи	• Прекратете Copiktra
Кожни реакции	Степен 1-2	• Без промяна в дозата • Започнете поддържаща грижа с емолиенти, антихистамини (за сърбеж) или локални стероиди • Следете внимателно
	Степен 3	• Спрете Copiktra, докато отшуми • Прегледайте всички съпътстващи лекарства и прекратете всяко лекарство, което потенциално допринася за събитието • Започнете поддържащо лечение със стероиди (локални или системни) и антихистамини за сърбеж • Наблюдавайте поне веднъж седмично, докато отшуми • Възобновете с намалена доза (15 mg два пъти дневно) • Ако тежката кожна реакция не се подобри, се влоши или се появи отново, прекратете Copiktra
	Животозастрашаващи	• Прекратете Copiktra
	Синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (всякаква степен)	• Прекратете Copiktra при всяка степен
Пневмонит без предполагаема инфекциозна причина	Умерен (степен 2) симптоматичен пневмонит	• Спрете Copiktra • Лекувайте със системна стероидна терапия • Ако пневмонитът се възстанови до степен 0 или 1, Copiktra може да бъде възобновен с намалена доза (15 mg два пъти дневно) • Ако неинфекциозният пневмонит се появи отново или пациентът не отговори на

Токсичност	Степен на нежелана реакция	Препоръчително управление
		стероидната терапия, прекратете Copiktra
	Тежък (степен 3) или животозастрашаващ пневмонит	• Прекратете Copiktra • Лекувайте със системна стероидна терапия
Повишаване на ALT/AST	3 до 5 × горната граница на нормата (ULN) (степен 2)	• Поддържайте дозата Copiktra • Наблюдавайте поне веднъж седмично, докато се възстанови до < 3 × ULN
	> 5 до 20 × ULN (степен 3)	• Спрете Copiktra и наблюдавайте поне веднъж седмично, докато се възстанови до < 3 × ULN • Възобновете Copiktra със същата доза (25 mg два пъти дневно) при първа поява или с намалена доза (15 mg два пъти дневно) при последваща поява
	> 20 × ULN (степен 4)	• Прекратете Copiktra
Хематологични нежелани реакции		
Неутропения	Абсолютен брой на неутрофилите (ANC) 0,5 до 1,0 × 10 ⁹ /l	• Поддържайте дозата Copiktra • Проследявайте ANC поне веднъж седмично
	ANC по-малко от 0,5 × 10 ⁹ /l	• Спрете Copiktra. • Проследявайте ANC до > 0,5 × 10⁹ /l • Възобновете Copiktra със същата доза (25 mg два пъти дневно) при първа поява или с намалена доза (15 mg два пъти дневно) при последваща поява
Тромбоцитопения	Брой на тромбоцитите 25 до < 50 × 10 ⁹ /l (степен 3) с кървене от степен 1	• Без промяна в дозата • Проследявайте броя на тромбоцитите поне веднъж седмично
	Брой на тромбоцитите 25 до < 50 × 10 ⁹ /l (степен 3) с кървене от степен 2 или Брой на тромбоцитите < 25 × 10 ⁹ /l (степен 4)	• Спрете Copiktra • Наблюдавайте броя на тромбоцитите до ≥ 25 × 10⁹ /l и отзвучаване на кървенето (ако е приложимо) • Възобновете Copiktra в същата доза (25 mg два пъти дневно) при първа поява или възобновете с намалена доза (15 mg два пъти дневно) при последваща поява

Съкращения: ALT = аланин аминотрансфераза; ANC = абсолютен брой неутрофили; AST = аспартат аминотрансфераза; CMV = цитомегаловирус; DRESS = лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми; PCR = полимеразна верижна реакция; PJP = *Pneumocystis jirovecii* пневмония; SJS = синдром на Stevens-Johnson; TEN = токсична епидермална некролиза; ULN = горна граница на нормата
Забележка: Дози, спрени за > 42 дни поради свързана с лечението токсичност, ще доведат до окончателно прекратяване на лечението

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква специална корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (на възраст ≥ 65 години) (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека и умерена степен на бъбречно увреждане. Липсват данни за тежка степен на бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност, със или без диализа (вж. точки 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти с чернодробно увреждане Child Pugh клас A, B и C (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на дувелизиб при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Липсват данни.

Няма съответна употреба на дувелизиб в педиатричната популация за показанието CLL и FL.

Начин на приложение

Soriktra е за перорално приложение и може да се приема със или без храна. Капсулите трябва да се поглъщат цели. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не отварят, чупят или дъвчат капсулите.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Безопасността и ефикасността на дувелизиб след предишна употреба на иделализиб не са установени.

Инфекции

Сериозни, включително летални инфекции, са настъпили при пациенти, получаващи дувелизиб. Най-честите сериозни инфекции са пневмония, сепсис и инфекции на долните дихателни пътища. Медианата на времето до появата на каквато и да е степен на инфекция е било 3 месеца, като 75 % от случаите са настъпили в рамките на 6 месеца (вж. точка 4.8).

Всички инфекции трябва да бъдат лекувани преди започване на лечение с дувелизиб. Пациентите трябва да бъдат проследявани за инфекции, включително респираторни признаци и симптоми по време на лечението. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават своевременно за нови или влошаващи се инфекции (вж. 1 за управление).

Сериозна, включително летална, RJP пневмония е наблюдавана при пациенти, приемащи дувелизиб. Поради това трябва да бъде прилагана профилактика за RJP на всички пациенти (вж. 1). Реактивация на CMV/инфекция е настъпила при пациенти, приемащи дувелизиб. По време на лечението трябва да се обмислят профилактични антивирусни средства, за да се предотврати CMV инфекция, включително реактивация на CMV (вж. 1).

Препоръчителна профилактика

Всички инфекции трябва да бъдат лекувани преди започване на лечение с дувелизиб. Пациентите трябва да бъдат проследявани за инфекции, включително респираторни признаци и симптоми по време на лечението. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават своевременно за нови или влошаващи се инфекции (вж. 1 за управление).

По време на лечението с дувелизиб трябва да се осигури профилактика на RJP. След приключване на лечението с дувелизиб, RJP профилактиката трябва да продължи, докато абсолютният брой CD4 + T клетки стане по-голям от 200 клетки/ μ l.

Дувелизиб трябва да бъде спрян при пациенти със съмнение за RJP от всякаква степен и трябва да бъде прекратен, ако RJP се потвърди.

По време на лечението с дувелизиб трябва да се обмислят профилактични антивирусни средства, за да се предотврати CMV инфекция, включително реактивация на CMV.

Диария и колит

Сериозни, включително летални, диария и колит са настъпили при пациенти, получаващи дувелизиб. Медианата на времето до появата на диария или колит от всякаква степен е 4 месеца, като 75 % от случаите са настъпили до 8 месеца. Средната продължителност на събитието е била 0,5 месеца. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават своевременно за нова или влошаваща се диария (вж. 1 за управление) (вж. точка 4.8).

Кожни реакции

Сериозни кожни реакции са настъпили при пациенти, получаващи дувелизиб. Леталните случаи включват лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и токсична епидермална некролиза (TEN). Медианата на времето до началото на кожна реакция от която и да е степен е била 3 месеца, със средна продължителност на събитието 1 месец (вж. точка 4.8).

Манифестирането на сериозните кожни събития е описано предимно като сърбящ, еритематозен или макуло-папулозен обрив. По-рядко включва екзантем, десквамация, еритродермия, ексфолиация на кожата, кератиноцитна некроза и папулозен обрив. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават своевременно за нови или влошаващи се кожни реакции (вж. 1 за управление). Всички съпътстващи лекарствени продукти трябва да бъдат прегледани и всички лекарствени продукти, потенциално допринасящи за събитието, да бъдат прекратени.

Пневмонит

Сериозен, включително летален, пневмонит без очевидна инфекциозна причина е възникнал при пациенти, приемащи дувелизиб. Медианата на времето до появата на каквато и да е степен на пневмонит е било 4 месеца, като 75 % от случаите са настъпили в рамките на 9 месеца (вж. точка 4.8). Средната продължителност на събитието е била 1 месец, като 75 % от случаите са отзвучали до 2 месеца (вж. 1 за управление).

Хепатотоксичност

Повишаване на ALT и/или AST от степени 3 и 4 се е развило при пациенти, приемащи дувелизиб. Два процента от пациентите са имали ALT или AST повече от 3 x ULN и общ билирубин над 2 x ULN. Медианата на времето до начало на повишение на трансаминазите от всяка степен е било 2 месеца със средна продължителност на събитието 1 месец. Чернодробната функция трябва да се проследява по време на лечението с дувелизиб, особено през първите три месеца от терапията, ежемесечно. Тази насока се отнася за пациентите, които имат само повишение на ALT и AST.

Неутропения

Неутропения от степен 3 или 4 е наблюдавана при пациенти, приемащи дувелизиб. Медианата на времето до начало на степен ≥ 3 неутропения е 2 месеца, като 75 % от случаите са настъпили в рамките на 4 месеца. Броят на неутрофилите трябва да се проследява най-малко на всеки 2 седмици през първите 2 месеца на лечението с дувелизиб.

Индуктори на CYP3A4

Експозицията на дувелизиб може да бъде намалена при едновременно приложение със силни индуктори на CYP3A. Тъй като намаляването на плазмените концентрации на дувелизиб може

да доведе до намалена ефикасност, трябва да се избягва едновременното приложение на дувелизиб със силни индуктори на CYP3A (вж. точка 4.5).

Субстрати на CYP3A4

Дувелизиб и неговият основен метаболит, IPI-656, са силни инхибитори на CYP3A4. По този начин дувелизиб има потенциал да взаимодейства с лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP3A, което може да доведе до повишени серумни концентрации на другия продукт (вж. точка 4.5). Когато дувелизиб се прилага едновременно с други лекарствени продукти, трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта (КХП) на другия лекарствен продукт за препоръки относно едновременното приложение с инхибитори на CYP3A4. Трябва да се избягва едновременното лечение с дувелизиб и чувствителни субстрати на CYP3A и по възможност да се използват алтернативни лекарствени продукти, които са по-малко чувствителни към инхибиране на CYP3A4.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на дувелизиб

Силни и умерени индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на 600 mg рифампин, силен индуктор на CYP3A, веднъж дневно в продължение на 7 дни с единична перорална доза дувелизиб 25 mg при здрави възрастни (N = 13) намалява C_{max} на дувелизиб с 66 % и AUC с 82 %. Едновременното приложение със силен индуктор на CYP3A намалява площта под кривата концентрация-време (AUC) на дувелизиб (вж. точка 5.2), което може да намали ефикасността на дувелизиб. Трябва да се избягва едновременното приложение на дувелизиб със силни индуктори на CYP3A4 (напр. апалутамид, карбамазепин, ензалутамид, митотан, фенитоин, рифампин, жълт кантарион).

Едновременното приложение на 200 mg два пъти дневно етравирин, умерен индуктор на CYP3A, в продължение на 10 дни с единична перорална доза от 25 mg дувелизиб при здрави възрастни (N = 20) намалява C_{max} на дувелизиб с 16 % и AUC с 35 %. Едновременното приложение на дувелизиб с умерени индуктори на CYP3A намалява AUC на дувелизиб до по-малко от 1,5 пъти и не се препоръчва намаляване на дозата. Примери за умерени индуктори на CYP3A4 са бозентан, ефавиренц, етравирин, фенобарбитал, примидон. Ако трябва да се използва умерен индуктор на CYP3A4, пациентът трябва да бъде внимателно проследяван за потенциална липса на ефикасност. Примери: бозентан, ефавиренц, етравирин, фенобарбитал, примидон.

Силни и умерени инхибитори на CYP3A

Едновременното приложение на силния CYP3A инхибитор кетоконазол (при 200 mg два пъти дневно (BID) в продължение на 5 дни) с единична перорална доза 10 mg дувелизиб при здрави възрастни (n = 16) повишава C_{max} на дувелизиб 1,7 пъти и AUC 4 пъти. Поради зависимостта от времето автоинхибиране на CYP3A4, чувствителността на дувелизиб към умерени и силни CYP3A4 инхибитори се намалява в стационарно състояние. Въз основа на физиологично основано фармакокинетично (PBPK) моделиране и симулация, увеличаването на експозицията на дувелизиб се оценява на около 1,6 пъти в стационарно състояние при пациенти с рак, когато се използва едновременно със силни инхибитори на CYP3A4 като кетоконазол и итраконазол.

Дозата дувелизиб трябва да се намали до 15 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно със силен инхибитор на CYP3A4 (вж. точка 4.2) (напр. кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол, нефазодон, кобицистат, вориконазол и посаконазол и сок от грейпфрут).

При PBPK моделиране и симулация не се установява клинично значим ефект върху експозицията на дувелизиб от едновременно използвани умерени инхибитори на CYP3A4. Намаляването на дозата дувелизиб не е необходимо, когато се прилага едновременно с умерени инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.2) (напр. аперитант, ципрофлоксацин, кониваптан,

кризотиниб, циклоспорин, дилтиазем, дронедазон, еритромицин, флуконазол, флувоксамин, иматиниб, тофизолам, верапамил)

Ефект на дувелизид върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Субстрати на CYP3A4

Едновременното приложение на многократни дози дувелизид 25 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни с еднократно перорално приложение на 2 mg мидазолам, чувствителен субстрат на CYP3A4, при здрави възрастни (N = 14), води до повишаване на AUC на мидазолам 4,3 пъти и C_{max} 2,2 пъти. PBPK симулации в стационарно състояние при пациенти с рак показват, че C_{max} и AUC на мидазолам ще се увеличат съответно приблизително 2,5 пъти и ≥5 пъти. Трябва да се избягва едновременното приложение на мидазолам с дувелизид.

Дувелизид и неговият основен метаболит, IPI-656, са силни инхибитори на CYP3A4. Трябва да се има предвид намаляване на дозата на субстрата на CYP3A4, когато се прилага едновременно с дувелизид, особено за лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс. Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на токсичност на едновременно прилагания чувствителен субстрат на CYP3A. Примери за чувствителни субстрати включват: алфентанил, аванафил, буспирон, кониваптан, дарифенацин, дарунавир, ебастин, еверолимус, ибрутиниб, ломитапид, ловастатин, мидазолам, налоксегол, низолдипин, саквинавир, симвастатин, сиролимус, такролимус, типранавир, триазолам, варденафил, будезонид, дазатиниб, дронедазон, елетриптан, еплеренон, фелодипин, индинавир, лурасидон, маравирик, кветиапин, силденафил, тикагрелор, толваптан. Примери за умерено чувствителни субстрати включват: алпразолам, апрепитант, аторвастатин, колхицин, елиглустат, пимозид, рилпивирин, ривароксабан, тадалафил. Този списък не е изчерпателен и е предназначен да служи само като ориентир. Трябва да се направи справка с КХП на другия продукт за препоръки относно едновременното приложение с инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.4).

Хормонални контрацептиви

Понастоящем не е известно дали дувелизид намалява ефективността на хормоналните контрацептиви. Поради това жените, използващи хормонални контрацептиви, трябва да бъдат посъветвани да добавят бариерен метод като втора форма на контрацепция (вж. точка 4.6).

Инхибитори на протонната помпа

Популационният фармакокинетичен анализ (PORPK) показва, че инхибиторите на протонната помпа (PPI) не влияят върху експозицията на Copiktra. PPI може да се прилага едновременно с дувелизид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на дувелизид при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност, при клинично значими експозиции (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Copiktra по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали дувелизид или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с Copiktra и поне 1 месец след последната доза.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на дувелизид върху фертилитета при хора. При плъхове, но не и при маймуни, се наблюдават ефекти върху тестисите.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Copiktra не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции (честота $\geq 20\%$) са диария или колит, неутропения, обрив, умора, пирексия, кашлица, гадене, инфекция на горните дихателни пътища, пневмония, мускулно-скелетна болка и анемия.

Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции са пневмония, колит и диария.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при дувелизиб, са представени по системно-органен клас и честота в 2. Честотата се определя по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, получаващи дувелизиб (N = 442)

Системно-органен клас/предпочитан термин за нежеланата реакция	Всички степени	Степен 3 или по-висока
Инфекции и инфестации		
Инфекция на долните дихателни пътища ¹	Много чести	Чести
Сепсис	Чести	Чести
Инфекция на горните дихателни пътища ¹	Много чести	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Неутропения ¹	Много чести	Много чести
Анемия ¹	Много чести	Много чести
Тромбоцитопения ¹	Много чести	Много чести
Нарушения на метаболизма и храненето		
Понижен апетит	Много чести	Нечести
Нарушения на нервната система		
Главоболие ¹	Много чести	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Диспнея ¹	Много чести	Чести
Пневмонит ²	Чести	Чести
Кашлица ¹	Много чести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения		
Диария/Колит ³	Много чести	Много чести
Гадене ¹	Много чести	Нечести
Повръщане	Много чести	Чести
Коремна болка ¹	Много чести	Чести
Запек	Много чести	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Обрив ⁴	Много чести	Чести
Пруритус ¹	Чести	Нечести

Системо-органен клас/предпочитан термин за нежеланата реакция	Всички степени	Степен 3 или по-висока
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Мускулно-скелетна болка ¹	Много чести	Чести
Артралгия	Много чести	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Пирексия	Много чести	Чести
Умора ¹	Много чести	Чести
Изследвания		
Повишена липаза	Чести	Чести
Повишени трансаминази ⁵	Много чести	Чести

¹ Групиран термин за реакции с множество предпочитани термини

² Пневмонит включва предпочитаните термини: пневмонит, интерстициална белодробна болест, белодробна инфилтрация

³ Диария или колит включват предпочитаните термини: колит, ентероколит, микроскопски колит, улцерозен колит, диария, хеморагична диария

⁴ Обрив включва предпочитаните термини: дерматит (включително алергичен, ексфолиативен, периваскуларен), еритем (включително мултиформен), обрив (включително ексфолиативен, еритематозен, фоликуларен, генерализиран, макулозен и папулозен, сърбящ, пустулозен), токсична епидермална некролиза и токсична кожна ерупция, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, лекарствена ерупция, синдром на Stevens-Johnson.

⁵ Повишаване на трансаминазите включва предпочитаните термини: повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена трансаминаза, хипертрансаминаземия, хепатоцелуларно увреждане, хепатотоксичност

Забележка: Спиране на приложението за > 42 дни поради свързана с лечението токсичност, ще доведе до окончателно прекратяване на лечението.

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

Най-честите сериозни инфекции са пневмония, сепсис и инфекции на долните дихателни пътища. Медианата на времето до появата на каквато и да е степен на инфекция е 3 месеца (диапазон: 1 ден до 32 месеца), като 75 % от случаите се регистрират в рамките на 6 месеца. Инфекциите трябва да бъдат лекувани преди започване на лечение с дувелизиб. Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават за всякакви нови или влошаващи се признаци и симптоми на инфекция.

За контрол на инфекциите вижте точка 4.2 (1) и 4.4.

Диария и колит

Медианата на времето до появата на каквато и да е степен на диария или колит е 4 месеца (диапазон: 1 ден до 33 месеца), като 75 % от случаите се регистрират в рамките на 8 месеца. Средната продължителност на събитието е 0,5 месеца (диапазон: 1 ден до 29 месеца; 75-ия процентил: 1 месец). Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават за всяка новопоявила се или влошаваща се диария.

Неинфекциозен пневмонит

Медианата на времето до появата на каквато и да е степен на пневмонит е 4 месеца (диапазон: 9 дни до 27 месеца), като 75 % от случаите възникват в рамките на 9 месеца. Средната продължителност на събитието е 1 месец, като 75 % от случаите отзвучават до 2 месеца.

Дувелизиб трябва да бъде спрял при пациенти, които проявяват нови или прогресиращи белодробни признаци и симптоми като кашлица, диспнея, хипоксия, интерстициални инфилтрати при рентгенологичен преглед или намаляване с повече от 5 % на кислородната сатурация, и да се оцени етиологията. Ако пневмонитът е инфекциозен, лечението на пациентите с дувелизиб може да се възобнови с предишната доза, след като инфекцията, белодробните признаци и симптомите отзвучат.

Тежки кожни реакции

Медианата на времето до появата на каквато и да е степен на кожна реакция е 3 месеца (диапазон: 1 ден до 29 месеца, 75-ия персентил: 6 месеца), със средна продължителност на събитието 1 месец (диапазон: 1 ден до 37 месеца, 75-ия процентил: 2 месеца). Тежките кожни реакции включват обрив, синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некроза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране пациентът трябва да бъде проследяван за признаци на токсичност (вж. точка 4.8). В случай на предозиране трябва да се осигурят общи поддържащи мерки и лечение. Пациентът трябва да бъде проследяван за признаци и симптоми, лабораторни параметри и жизнени показатели.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на фосфатидилинозитол 3-киназа (PI3K), АТС код: L01EM04

Механизъм на действие

Дувелизиб е двоен инхибитор на фосфатидилинозитол 3-киназа p110 δ (PI3K- δ) и PI3K- γ . Инхибирането на PI3K- δ директно намалява пролиферацията и преживяемостта на злокачествените В-клетъчни линии и първичните CLL туморни клетки, докато инхибирането на PI3K- γ намалява активността на CD4 + Т клетките и макрофагите в микросредата на тумора за поддържане на злокачествените В клетки. При 25 mg два пъти дневно плазмените нива на дувелизиб може да не са достатъчно високи, за да предизвикат продължително инхибиране на PI3K- γ и приносът на инхибирането на PI3K- γ за ефикасността може да бъде ограничен.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на многократни дози дувелизиб 25 mg и 75 mg два пъти дневно върху коригирания QT (QTc) интервал е оценен при участници с предварително лекувани хематологични злокачествени заболявания. Не са наблюдавани увеличения с > 20 ms на QTc интервала.

Клинична ефикасност при рецидивирал или рефрактерен CLL/SLL

IPI-145-07

Рандомизирано, многоцентрово, отворено проучване (Проучване IPI-145-07) сравнява дувелизиб с офатумумаб при 319 възрастни участници с CLL (N = 312) или SLL (N = 7) след поне една предходна терапия. Участниците не са били подходящи за лечение с аналогична схема на базата на пурини (според Националната всеобхватна мрежа за борба с рака (National Comprehensive Cancer Network) или насоките на Европейското общество за медицинска онкология (European Society for Medical Oncology)), включително рецидив $\leq$ 36 месеца след режима на химиотерапия на базата на пурин или рецидив $\leq$ 24 месеца след режим на монотерапия на базата на пурин. Участниците, получавали преди това BTK- или PI3K-

инхибитори, са изключени от проучването. Нито един от включените участници не е получавал предишна терапия с инхибитор на BCL-2.

Проучването рандомизира участниците в съотношение 1:1, за да получат или дувелизиб 25 mg два пъти дневно до прогресиране на заболяването или неприемлива токсичност, или офатумумаб в продължение на 7 цикъла. Офатумумаб се прилага интравенозно в начална доза от 300 mg, последван една седмица по-късно от 2000 mg веднъж седмично за 7 дози и след това от 2000 mg веднъж на всеки 4 седмици за 4 допълнителни дози. Лечението с офатумумаб след 7 цикъла не е разрешено и нито един участник не е получил повече от 7 цикъла на офатумумаб.

В общата популация на проучването (160 рандомизирани на дувелизиб, 159 на офатумумаб) средната възраст на участниците е 69 години (диапазон: 39 до 90 години), като 68 % от участниците са над 65 години, 60 % са мъже, а 92 % имат функционално състояние според Източната кооперативна онкологична група (ECOG) 0 или 1. 61 % от участниците са имали степен на Rai $\geq$ I, а 39 % са имали степен на Binet $\geq$ B. Процентът на участниците с немутирал IGHV (Ig с тежка верига V-111) е 71 %. Тридесет и осем процента (38 %) са получили 1 предходна линия на терапия, а 62 % са получили 2 или повече предходни линии. Деветдесет и четири процента (94 %) от участниците са получавали предишна терапия с алкилиращо средство, като 38 % от участниците са получавали предишна терапия с бендамустин; 80 % от участниците са получавали предишна терапия с ритуксимаб. 60 % в рамото на дувелизиб и 71 % в рамото на офатумумаб са имали предишно лечение с пуринов аналог (но не са били рефрактерни, както е определено от IwCLL). В началото 46 % от участниците са имали поне един тумор $\geq$ 5 cm, 24 % от участниците са имали документирана 17p делеция, 32 % от участниците са имали документирана 17p делеция и/или TP53 мутация, а 23 % са имали документирана 11q делеция. Медианата на времето от първоначалната диагноза е 7 години (диапазон: 0,3 до 34,7 години). Средната продължителност на времето от най-скорошния рецидив/диагностицирана рефрактерност е 2,4 месеца (диапазон: от 0,2 до 80,2 месеца). Средната продължителност на времето от най-скорошната системна терапия е 19,5 месеца (диапазон: от 0,5 до 148,8 месеца).

По време на рандомизираното лечение средната продължителност на експозицията на дувелизиб е била 12 месеца (диапазон: 0,2 до 37), като 72 % от участниците са получавали дувелизиб поне 6 месеца, а 49 % поне 12 месеца. Средната продължителност на експозицията на офатумумаб е 5 месеца (диапазон: < 0,1 до 6).

Разрешаването за употреба на Copiktra се основава на анализ на ефикасността и безопасността при участници с най-малко 2 предходни терапевтични линии, като съотношението полза/риск изглежда по-голямо при тази по-сериозно предварително лекувана популация в сравнение с общата популация на изпитването.

В тази подгрупа участници с поне 2 предходни линии на терапия (95 рандомизирани на дувелизиб, 101 на офатумумаб) средната възраст на участниците е 69 години (диапазон: 40 до 90 години), като 70 % от участниците са над 65 години, 59 % са мъже, а 88 % имат функционално състояние според ECOG 0 или 1. 62 % от участниците са имали степен на Rai $\geq$ I, а 38 % са имали степен на Binet $\geq$ B. Процентът на участниците с немутирал IGHV (Ig с тежка верига V-111) е 69 %. Четиридесет и шест процента (46 %) са получили 2 предходни линии на терапия, а 54 % са получили 3 или повече предходни линии. Деветдесет и шест процента (96 %) от участниците са получавали предходна терапия с алкилиращо средство, като 51 % от участниците са получавали предишна терапия с бендамустин; 86 % от участниците са получавали предишна терапия с ритуксимаб. 70 % в рамото на дувелизиб и 77 % в рамото на офатумумаб са имали предишно лечение с пуринов аналог (но не са били рефрактерни, както е определено от IwCLL). В началото 52 % от участниците са имали поне един тумор $\geq$ 5 cm, 22 % от участниците са имали документирана 17p делеция, 31 % от участниците са имали документирана 17p делеция и/или TP53 мутация, а 27 % са имали документирана 11q делеция. Медианата на времето от първоначалната диагноза е 8 години (диапазон: 0,9 до 34,7 години). Средната продължителност на времето от най-скорошния рецидив/диагностицирана рефрактерност е 2,6 месеца (диапазон: от 0,2 до 69 месеца). Средната продължителност на времето от най-скорошната системна терапия е 15,5 месеца (диапазон: от 0,5 до 107,2 месеца).

По време на рандомизирано лечение средната продължителност на експозицията на дувелизиб е 13 месеца (диапазон: 0,2 до 37), като 80 % от участниците са получавали дувелизиб поне 6 месеца, а 52 % поне 12 месеца. Средната продължителност на експозицията на офатумумаб е 5 месеца (диапазон: < 0,1 до 6).

Ефикасността се основава на първичната крайна точка – преживяемост без прогресия (PFS), оценена от Независим комитет за преглед (Independent Review Committee, IRC). Участниците от двете рамена е трябвало да продължат да бъдат проследявани за прогресия на заболяването след прекратяване на рандомизираното лечение до започване на последваща противоракова терапия. Другите измерители за ефикасност включват обща честота на отговор. Крайните точки за ефикасност – общата честота на отговор и общата преживяемост, са определени като ключови вторични крайни точки за ефикасност и е трябвало да бъдат проучени последователно, само ако основната крайна точка на PFS е значима.

Резултатите са представени в Таблица 3 и Фигура 1 за подгрупата участници с поне две предходни терапии.

Таблица 3: Ефикасност при CLL след поне две предходни терапии (IPI-145-07)

Резултат	Дувелизиб N = 95	Офатумумаб N = 101
PFS според IRC		
Медиана на PFS (95 % CI), месеци ^a	16,4 (12,0, 20,5)	9,1 (7,9, 10,7)
Коефициент на риск (95 % CI), ^b дувелизиб/офатумумаб	0,4 (0,27, 0,59)	
p-стойност	< 0,0001	
Процент на отговор според IRC		
ORR, n (%) ^c (95 % CI)	75 (78,9) (70,7, 87,1)	39 (38,6) (29,1, 48,1)
CR, n (%)	0	0
PR, n (%)	75 (78,9)	39 (38,6)
p-стойност	< 0,0001	
Обща преживяемост (OS ^d)		
Медиана на OS (95 % CI), месеци ^a	45,2 (35,9, 59,7)	46,9 (33,3, 75,0)
Коефициент на риск (95 % CI), ^b p-стойност на дувелизиб/офатумумаб	1,1 (0,7, 1,6) 0,6065	

Съкращения: CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; IRC = Независим комитет за преглед; PFS = преживяемост без прогресия; PR = частичен отговор;

^a Оценка по Kaplan-Meier

^b Стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска, използващ рандомизационните страти, използвани за рандомизирането

^c IWCLL или ревизирани критерии за отговор на IWG, с модификация за свързана с лечението лимфоцитоза

^d Анализът на OS включва данни от участници, които са получили офатумумаб по време на проучването и впоследствие са получили дувелизиб в разширено проучване, въз основа на intent-to-treat анализ. Участниците от двете рамена продължават да бъдат проследявани за OS след прекратяване на рандомизираното лечение, независимо от последващите получени терапии. OS е актуализирана според окончателния анализ, като всички пациенти са напуснали проучването.

Таблица 4: Обобщение на PFS и проценти на отговор при терапия на подгрупите при участници с поне две предходни терапии - (IPI-145-07)

Резултат според IRC	Дувелизиб	Офатумумаб
17p делеция/TP53 мутация	N = 29	N = 30
Медиана на PFS (95 % CI), месеци ^a	12,8 (8,9, 22,1)	8,7 (5,3, 12,6)

Коефициент на риск (95 % CI), ^b дувелизиб/офатумумаб	0,36 (0,18, 0,72)	
ORR, (95 % CI) ^c	72,4 (56,1, 88,7)	36,7 (19,4, 53,9)
Възраст ≥65	N = 68	N = 69
Медиана на PFS (95 % CI), месеци ^a	16,4 (10,4, 24,0)	9,2 (8,7, 10,8)
Коефициент на риск (95 % CI), ^b дувелизиб/офатумумаб	0,38 (0,24, 0,61)	
ORR, (95 % CI) ^c	77,9 (68,1, 87,8)	39,1 (27,6, 50,6)
НемутиралIGHV	N = 65	N = 70
Медиана на PFS (95 % CI), месеци ^a	17,4 (12,0, 24,0)	9,0 (7,3, 10,7)
Коефициент на риск (95 % CI), ^b дувелизиб/офатумумаб	0,27 (0,17, 0,45)	
ORR, (95 % CI) ^c	86,2 (77,8, 94,6)	40 (28,5, 51,5)

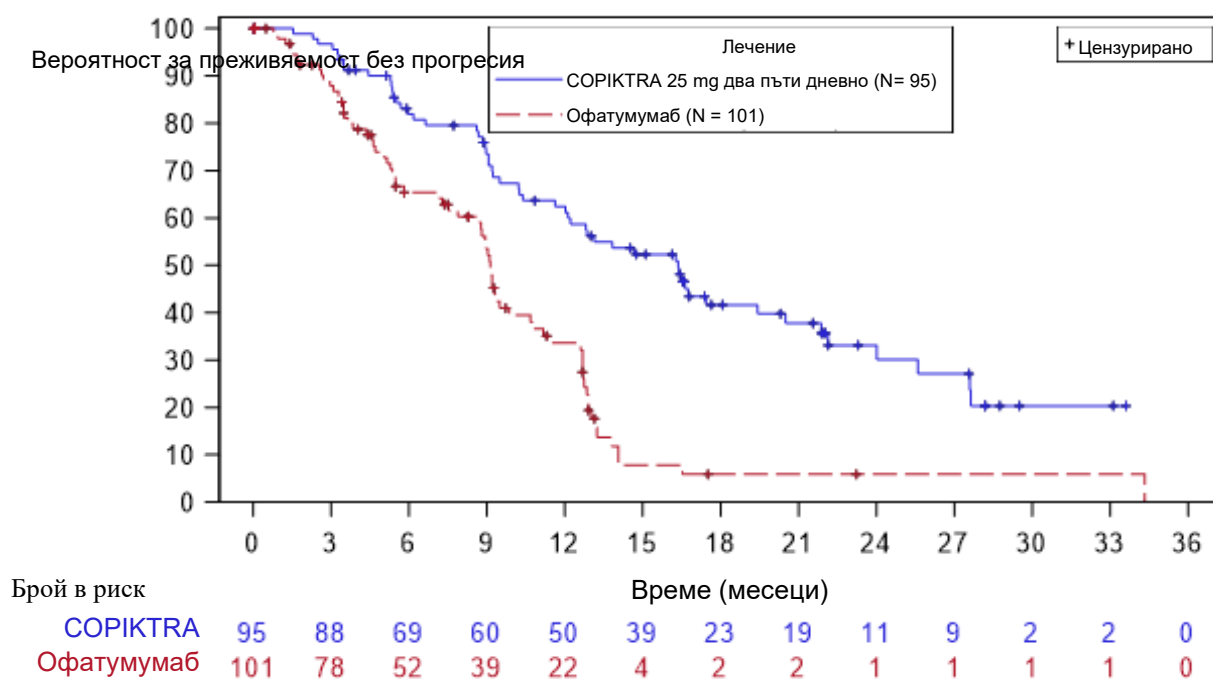
Съкращения: CI = доверителен интервал; IRC = Независим комитет за преглед; PFS = преживяемост без прогресия

^a Оценка по Kaplan-Meier

^b Модел на Сох за пропорционалност на риска

^c IWCLL или ревидирани критерии за отговор на IWG, с модификация за свързана с лечението лимфоцитоза

Фигура 1: Криви на Каплан-Майер за PFS за IRC при участници с поне две предходни терапии (IPI-145-07)



Клинична ефикасност при рецидивирал или рефрактерен фоликуларен лимфом (FL)

IPI-145-06

Ефикасността на дувелизиб при участници с предварително лекуван FL се основава на многоцентрово проучване с едно рамо (Проучване IPI-145-06). В това проучване дувелизиб 25 mg два пъти дневно е прилаган при 129 участници с индолентен В-клетъчен неходжкинов лимфом (iNHL, включително: FL, n = 83; SLL, n = 28; и лимфом на маргиналната зона [MZL], n = 18), които са рефрактерни към ритуксимаб и към химиотерапия или радиоимунотерапия. Рефрактерната болест се определя като по-малка от частична ремисия или рецидив в рамките на 6 месеца след последната доза. Проучването изключва участници със степен 3b FL, трансформация на големи клетки, предишна алогенна трансплантация и предишна експозиция на PI3K инхибитор или на инхибитор на тирозин киназа на Bruton.

Средната възраст е 65 години (диапазон: 30 до 90 години), като 50 % от участниците са над 65 години и 14 % от участниците са на възраст над 75 години, 68 % са мъже, а 40 % са имали обемно заболяване, оценено на изходно ниво (таргетна лезия ≥ 5 cm). Участниците са имали средно 3 предходни линии на терапия (диапазон: 1 до 18), като 96 % са рефрактерни към последната терапия и 77 % са рефрактерни към 2 или повече предходни линии на терапия. Деветдесет и осем процента (98 %) от участниците са рефрактерни към ритуксимаб и 91 % са рефрактерни към алкилиращ агент. Повечето участници (приблизително 75 %) са имали ранен рецидив (липса на отговор при лечение или прогресиращо заболяване [PD] или време до следващото лечение по-малко от 2 години) след първия си режим на лечение. Медианата на времето от първоначалната диагноза е 4,5 години (диапазон от 4 месеца до 27 години). Повечето участници (95 %) са имали функционално състояние според ECOG 0 или 1.

Средната продължителност на експозицията на дувелизиб е 7 месеца (диапазон: 0,4 до 45,5), като 53 % от участниците са получавали дувелизиб поне 6 месеца, а 26 % поне 12 месеца.

Ефикасността се основава на основната крайна точка – обща честота на отговор. Вторичните крайни точки са преживяемост без прогресия, продължителност на отговора, оценен от IRC, и обща преживяемост (Таблица 5).

Таблица 5: Ефикасност при участници с поне две предходни терапии, рецидивирал или рефрактерен FL (PI-145-06)

Крайна точка	
FL	N = 73
ORR, n (%) ^a	29 (40)
(95 % CI)	(31, 54)
CR, n (%)	0
PR, n (%)	29 (40)
Продължителност на отговора (DOR)	
Диапазон, месеци	0,0 ⁺ до 41,9
Средна DOR (95 % CI), месеци ^b	10,01 (6,3, NE)

Съкращения: CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; IRC = Независим комитет за преглед; ORR = преживяване без прогресия; PR = частичен отговор

^a Според IRC съгласно ревизираните критерии на Международната работна група

^b Оценка по Каплан-Майер

⁺ Обозначава цензурирано наблюдение

Старческа възраст

Клиничните изпитвания на дувелизиб включват 270 участници (61 %) на възраст 65 години и повече и 104 (24 %) на възраст 75 години и повече. Не са наблюдавани значителни разлики в ефикасността или безопасността между участници на възраст под 65 години и участници на възраст 65 години и повече. Не се изисква специална корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (на възраст ≥ 65 години) (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с дувелизиб във всички подгрупи на педиатричната популация от раждането до навършването на 18-годишна възраст за лечението на зрели В-клетъчни злокачествени заболявания (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Експозицията на дувелизиб се увеличава пропорционално на дозата в дозов диапазон от 8 mg до 75 mg (0,3 до 3 пъти препоръчителната доза) след единична доза. Пропорционалност на дозата не е установена след многократни дози.

В стационарно състояние след приложение на 25 mg два пъти дневно дувелизиб при пациенти средната геометрична (CV%) максимална концентрация ($C_{\max}$) е 1,5 (64 %) $\mu\text{g/ml}$ и AUC е 7,9 (77 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на 25 mg дувелизиб след единична перорална доза при здрави доброволци е 42 %. Медианата на времето до пикова концентрация ($T_{\max}$) се наблюдава след 1 до 2 часа при пациенти.

Ефект на храната

Дувелизиб може да се прилага независимо от храната. Прилагането на единична доза дувелизиб с храна с високо съдържание на мазнини (мазнините съставляват приблизително 50 % от общото съдържание на калории в храната) намалява $C_{\max}$ с приблизително 37 % и намалява AUC с приблизително 6 %, в сравнение с прием на гладно.

Разпределение

Свързването на дувелизиб с протеините е повече от 95 %. Средното съотношение кръв/плазма е 0,5. Привидният среден геометричен (CV%) обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}/F) е 28,5 l (62 %).

Биотрансформация

Дувелизиб се метаболизира предимно чрез цитохром P450 CYP3A4. Основният метаболит е IPI-656, който е фармакологично неактивен при клинично наблюдаваните нива на експозиция.

Елиминиране

Привидният среден геометричен (CV%) системен клирънс в стационарно състояние е 4,2 l/час (56 %) при пациенти с лимфом или левкемия. Средният геометричен (CV%) елиминационен полуживот на дувелизиб е 4,7 часа (57 %) в периода 0-8 часа след прилагане на дозата.

Екскреция

След единична перорална доза 25 mg радиоизотопно маркиран дувелизиб 79 % от радиоактивността се екскретира с изпражненията (11 % непроменено вещество) и 14 % се отделя с урината (1 % непроменено вещество). Тези данни са определени при здрави индивиди.

Проучвания за лекарствени взаимодействия *in vitro*

Дувелизиб е субстрат на P-гликопротеина (P-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP). Дувелизиб се абсорбира във висока степен след перорална доза и поради това не се очаква клинично значим ефект от инхибиторите на P-gp и BCRP.

Проучванията *in vitro*, съчетани с фармакокинетични (ФК) *in vivo* данни при хора, предполагат, че клинично значимите лекарствени взаимодействия на дувелизиб и неговия основен метаболит IPI-656 със субстрати на OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP или P-gp са малко вероятни. Следователно проучванията за взаимодействие с P-gp, BCRP и CYP2C8 се считат за ненужни.

Както дувелизиб, така и IPI-656 са определени като директни инхибитори на CYP2C8 и CYP3A4, както и метаболитно зависими инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.5). Симулациите показват, че при супратерапевтични дози дувелизиб може да бъде лек инхибитор на CYP2C8, което се счита за малко вероятно да доведе до клинично значими взаимодействия.

Специални популации

Възраст (18 до 90 години), пол, раса, бъбречно увреждане (креатининов клирънс 23 до 80 ml/min), чернодробно увреждане (Child Pugh клас А, В и С) и телесно тегло (40 до 154 kg) нямат клинично значим ефект върху експозицията на дувелизиб.

Фармакокинетиката на дувелизиб е силно вариабилна при пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане. Средната геометрична $AUC_{0-\infty}$ на дувелизиб при лица с лека, умерена и тежка степен на чернодробно увреждане е по-ниска (в рамките на 20 %) в сравнение с експозицията, наблюдавана при здрави индивиди, и е 89 %, 94 % и 81 % от експозицията, наблюдавана при здрави индивиди, което не се счита за клинично значимо. Експозицията при пациенти с умерено и тежко увреждане е силно вариабилна (CV% 46 - 67 %) и тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани за нежелани събития (вж. точка 4.4). Експозициите, получени при пациенти с рак, са приблизително двукратно по-високи от експозициите, наблюдавани при здрави индивиди.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове и дългоопашати макаци нежеланите ефекти са свързани главно с очакваното прекомерно фармакологично действие, включително неблагоприятни ефекти върху лимфоидните тъкани, костния мозък и хематологичните параметри при 8- до 16-кратна експозиция на несвързан дувелизиб, съответстваща на общия дувелизиб при 2 до 11 пъти максималната препоръчителна доза при хора (MRHD) при 25 mg два пъти дневно.

Дувелизиб не е причинил генетични увреждания при *in vitro* или *in vivo* анализи.

При проучвания за определяне на дозовия диапазон и основни проучвания за токсичност за ембрионалнофеталното развитие при плъхове и зайци, дувелизиб (несвързана фракция) индуцира токсичност за ембриофеталното развитие само при плазмена експозиция на несвързаното вещество > 25 пъти по-висока от тази при 25 mg два пъти дневно при хора (MRHD), съответстващи на 4 до 5 пъти общата плазмена концентрация.

Не са провеждани проучвания за фертилитета с дувелизиб. Хистологични находки при мъжки и женски плъхове са наблюдавани в проучванията за токсичност при многократно прилагане и включват тестисите (атрофия на епитела на семенните каналчета, намалено тегло, меки тестиси) и епидидимиса (малки размери, олиго/аспермия) при мъжките плъхове и яйчниците (намалено тегло) и матката (атрофия) при женските плъхове.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с дувелизиб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Силициев диоксид, колоиден
Кросповидон
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза

Състав на капсулата

Желатин
Титанов диоксид (Е 171)
Железен оксид, червен (Е 172)

Печатано черно мастило
Шеллак гланц
Железен оксид, черен (Е 172)
Пропиленгликол
Амониев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Copiktra 15 mg твърди капсули

5 години

Copiktra 25 mg твърди капсули

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Copiktra 15 mg твърди капсули

Защитени от деца PVC-PE-PCTFE/алуминиеви блистери.

Вид опаковка: 28-дневна картонена кутия, съдържаща 56 капсули (2 блистера по 28 капсули).

Copiktra 25 mg твърди капсули

Защитени от деца PVC-PE-PCTFE / алуминиеви блистери.

Вид опаковка: 28-дневна картонена кутия, съдържаща 56 капсули (2 блистера по 28 капсули).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1542/001
EU/1/21/1542/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 Май 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партидите за продажба

Millmount Healthcare Limited (търгувайки като PCI Pharma Services)
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сориктра 15 mg твърди капсули
дувелизиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 15 mg дувелизиб (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 твърди капсули (2 блистера по 28 капсули)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1542/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Copiktra 15 mg капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА,
СЪДЪРЖАЩА БЛИСТЕРА**

КАЛЪФЧЕ НА БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сориктра 15 mg твърди капсули
дувелизиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 15 mg дувелизиб (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

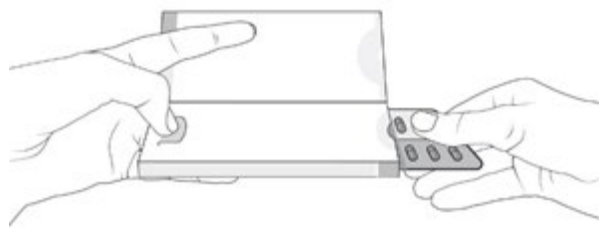
4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

1. Натиснете и задръжте тук



ИНСТРУКЦИИ ЗА ОТВАРЯНЕ

1. Натиснете бутона внимателно с палец и го задръжте натиснат.
2. Извадете блистера с лекарството.
3. Намерете на блистера правилната таблетка за деня, натиснете и я извадете.
4. За да затворите, плъзнете блистера обратно в опаковката.

2. Издърпайте тук

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО
--

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1542/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сориктра 15 mg твърди капсули
дувелизиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Secura Bio Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сориктра 25 mg твърди капсули
дувелизиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 25 mg дувелизиб (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 твърди капсули (2 блистера по 28 капсули)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1542/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Copiktra 25 mg капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА,
СЪДЪРЖАЩА БЛИСТЕРА**

КАЛЪФЧЕ НА БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сориктра 25 mg твърди капсули
дувелизиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 25 mg дувелизиб (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

1. Натиснете и задръжте тук



ИНСТРУКЦИИ ЗА ОТВАРЯНЕ

1. Натиснете бутона внимателно с палец и го задръжте натиснат.
 2. Извадете блистера с лекарството.
 3. Намерете на блистера правилната таблетка за деня, натиснете и я извадете.
 4. За да затворите, плъзнете блистера обратно в опаковката.
- 2. Издърпайте тук**

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1542/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сориктра 25 mg твърди капсули
дувелизиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Secura Bio Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Copiktra 15 mg твърди капсули

Copiktra 25 mg твърди капсули
дувелизиб (duvelisib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Copiktra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Copiktra
3. Как да приемате Copiktra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Copiktra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Copiktra и за какво се използва

Copiktra е лекарство за рак, съдържащо активното вещество дувелизиб. То действа, като блокира ефектите на ензимите, необходими за растежа и преживяемостта на В-лимфоцитите (вид бели кръвни клетки). Тези ензими са свръхактивни в някои ракови бели кръвни клетки и чрез блокирането им Copiktra може да убие и намали броя на раковите В-лимфоцити.

Copiktra се използва за лечение на рак на В-лимфоцитите, наречен

- хронична лимфоцитна левкемия (или малък лимфоцитен лимфом)
- фоликуларна левкемия.

При тези заболявания В-лимфоцитите се размножават твърде бързо и живеят твърде дълго, така че има твърде много от тях в кръвта или лимфните възли. Copiktra се използва, когато преди това пациентите са получили поне 2 други лечения, които не са дали резултат или вече не действат.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Copiktra

Не приемайте Copiktra

- ако сте алергични към дувелизиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да приемете Copiktra.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Copiktra,

- ако имате инфекция. Тя трябва да се лекува, преди да започнете да приемате Copiktra.
- ако имате чревни проблеми
- ако имате сериозен проблем с белите дробове или дишането

Инфекции

Инфекциите са често срещани по време на лечението с Copiktra и могат да бъдат сериозни и да доведат до смърт. Уведомете незабавно Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако имате температура, студени тръпки или други признаци на инфекция по време на лечението с Copiktra. Вашият лекар може да Ви предпише друго лекарство, докато приемате Copiktra, за да предотврати някои видове инфекции.

Диария или възпаление на червата

По време на лечението с Copiktra диарията или възпалението на червата (колит) са често срещани и могат да бъдат сериозни и да доведат до смърт. Уведомете незабавно Вашия лекар или фармацевт, ако имате нова или влошаваща се диария, отделяте слуз или кръв, когато ходите до тоалетната, или имате силна болка в корема (стомаха). Вашият лекар или фармацевт трябва да Ви предпише лекарство за овладяване на диарията и да проверява състоянието Ви поне веднъж седмично. Ако диарията Ви е тежка или лекарствата против диария не дават резултат, може да се наложи лечение със стероидно лекарство.

Кожни реакции

Copiktra може да причини обриви и други кожни реакции, които могат да бъдат сериозни и да доведат до смърт. Уведомете Вашия лекар или фармацевт веднага, ако получите нов или влошен кожен обрив или други кожни реакции по време на лечението с Copiktra, включително:

- болезнени рани или язви по кожата, устните или в устата
- тежък обрив с мехури или белене на кожата
- обрив със сърбеж
- обрив с повишена телесна температура

Може да се наложи Вашият лекар да предпише лекарства, включително стероидни лекарства, за лечение на кожния обрив или други кожни реакции.

Възпаление на белите дробове

Copiktra може да причини възпаление на белите дробове, което може да бъде сериозно и да доведе до смърт. Уведомете Вашия лекар или фармацевт веднага, ако получите нова или влошаваща се кашлица или затруднено дишане. Вашият лекар може да назначи изследвания на белите дробове, ако имате проблеми с дишането. Вашият лекар може да Ви лекува със стероидно лекарство, ако развиете възпаление на белите дробове, което не се дължи на инфекция.

Повишени чернодробни ензими

Copiktra може да причини отклонения в кръвните показатели на чернодробната функция. Вашият лекар ще проверява за чернодробни проблеми по време на лечението с Copiktra. Кажете на Вашия лекар веднага, ако получите някакви симптоми на чернодробни проблеми, включително пожълтяване на кожата или бялата част на очите (жълтеница), коремна болка, синини или кървене по-лесно от нормалното.

Кръвна картина

Нисък брой на белите кръвни клетки (неутропения) и намаляване на червените кръвни клетки (анемия или малокръвие) могат да се появят при пациенти, лекувани с Copiktra. И двете могат да бъдат сериозни. Вашият лекар ще проверява редовно кръвната Ви картина. Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите висока температура или някакви признаци на инфекция, ако се чувствате уморени или замаяни или ако имате главоболие.

Ако имате някоя от горепосочените сериозни нежелани реакции по време на лечението с Copiktra, Вашият лекар може да прекъсне Вашето лечение, да промени дозата Ви Copiktra или да спре напълно лечението с Copiktra.

Деца и юноши

Не прилагайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години, защото не е проучено в тази възрастова група.

Други лекарства и Copiktra

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това се налага, защото Copiktra може да повлияе на начина на действие на някои други лекарства, а някои други лекарства могат да повлияят на начина на действие на Copiktra.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- **алфентанил, фентанил, метадон, бупренорфин/налоксон**, лекарства, които се използват за облекчаване на болка
- **алфузосин**, лекарство, което се използва за лечение на уголемена простата
- **амиодарон, бепридил, дизопирамид, лидокаин, хинидин**, лекарства, които се използват за лечение на сърдечни проблеми
- **амлодипин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил**, лекарства, които се използват за лечение на високо кръвно налягане и сърдечни проблеми
- **ампренавир, атазанавир, дарунавир, ефавиренц, етравирин, фозампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир**, лекарства, които се използват за лечение на ХИВ инфекции
- **апрепитант**, лекарство, което се използва за предотвратяване на повръщане
- **боцепревир, телапревир**, лекарства, които се използват за лечение на хепатит С
- **бозентан**, лекарство, което се използва за лечение на белодробна хипертония, белодробно заболяване, което затруднява дишането
- **будезонид, флутиказон**, стероидни лекарства, които се използват за лечение на сenna хрема и астма, и **салметерол**, използвано за лечение на астма
- **буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, золпидем**, лекарства, които се използват за лечение на нарушения на нервната система
- **карбамазепин, мефенитоин, фенитоин**, лекарства, които се използват за предотвратяване на гърчове
- **циклоспорин, сиролимус, такролимус**, лекарства, които се използват за предотвратяване на отхвърляне на органи след трансплантация
- **ципрофлоксацин, кларитромицин, еритромицин, нафцилин, телитромицин**, лекарства, които се използват за лечение на бактериални инфекции
- **цисаприд**, лекарство, което се използва за облекчаване на някои стомашни проблеми
- **колхицин**, лекарство, което се използва за лечение на подагра
- **кониваптан**, лекарство, което се използва за лечение на сърдечни проблеми
- **дабигатран, варфарин**, лекарства, които се използват за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци
- **дазатиниб, иматиниб, нилотиниб, паклитаксел, винбластин, винкристин**, лекарства, които се използват за лечение на рак
- **дихидроерготамин, ерготамин**, лекарства, които се използват за лечение на мигренозно главоболие
- **флуконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол**, лекарства, които се използват за лечение на гъбични инфекции
- **мидазолам, триазолам**, когато се приема през устата, за да ви помогне да заспите или да облекчите безпокойството
- **модафинил**, лекарство, което се използва за лечение на прекомерна сънливост
- **перорални или имплантирани хормонални контрацептиви**, които се използват за предотвратяване на бременност

- **пимозид**, лекарство, което се използва за лечение на необичайни мисли или чувства
- **кветиапин**, лекарство, което се използва за лечение на шизофрения, биполарно разстройство и голямо депресивно разстройство
- **рифабутин, рифампицин** лекарства, които се използват за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза
- **силденафил, тадалафил**, лекарства, които се използват за лечение на импотентност и белодробна хипертония, белодробно заболяване, което затруднява дишането
- **лекарства „статици“ като аторвастатин, ловастатин, симвастатин**, които се използват за понижаване на холестерола
- **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), билково лекарство, използвано при депресия и тревожност
- **тразодон**, лекарство, което се използва за лечение на депресия

Сориктра с храна и напитки

Избягвайте да пиете сок от грейпфрут. Сокът от грейпфрут може да повлияе на начина на действие на Сориктра.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Преди прием на Сориктра трябва да се направи тест за бременност.

Употребата на Сориктра трябва да се избягва по време на бременност.

Ако забременеете по време на лечението с Сориктра, уведомете Вашия лекар възможно най-скоро.

Кърмене

Не е известно дали Сориктра преминава в кърмата. Не трябва да кърмите по време на лечението с Сориктра и в продължение на поне 1 месец след последната доза.

Контрацепция

Използвайте ефективна контрацепция, която включва две форми на надеждна контрацепция, по време на лечението и поне 1 месец след получаване на последната доза Сориктра.

Противозачатъчни хапчета

Не е известно дали Сориктра намалява ефективността на противозачатъчните хапчета. Ако приемате противозачатъчни хапчета, докато се лекувате с Сориктра, трябва да използвате и бариерен метод за контрацепция (като презервативи). Потърсете съвет от Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Сориктра да окаже ефект върху способността за шофиране или работа с машини.

3. Как да приемате Сориктра

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза Сориктра е 25 mg, приемана през устата два пъти дневно. Въпреки това Вашият лекар може да промени дозата Ви Сориктра или да Ви каже да спрете приема на Сориктра, ако получите конкретни нежелани реакции. Не променяйте дозата си и не спирайте приема на Сориктра, без първо да говорите с Вашия лекар.

Гълтайте капсулите Copiktra цели.

Не режете, не чупете и не дъвчете капсулата. Можете да приемате Copiktra с храна или между храненията. Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате проблеми с поглъщането на капсулите.

Ако сте приели повече от необходимата доза Copiktra

Ако сте приели прекалено голямо количество Copiktra, обадете се веднага на Вашия лекар или фармацевт или отидете в най-близкото болнично отделение за спешна помощ. Вземете лекарството и тази листовка с Вас, за да можете лесно да опишете какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Copiktra

Внимавайте да не пропуснете доза Copiktra. Ако пропуснете доза Copiktra за по-малко от 6 часа, вземете пропуснатата доза веднага и след това вземете следващата доза в обичайното си време. Ако пропуснете доза с повече от 6 часа, изчакайте и вземете следващата доза в обичайното си време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата капсула.

Ако сте спрели приема на Copiktra

Не спирайте да приемате това лекарство, докато Вашият лекар не Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни.

Веднага потърсете медицинска помощ, ако получите някое от следните:

- Повишена температура, студени тръпки или други признаци на инфекция
- Нова или влошаваща се диария, изпражнения със слуз или кръв или силна коремна болка
- Нови или влошаващи се кожни обриви или други кожни реакции, включително
 - болезнени рани или язви по кожата, устните или в устата
 - тежък обрив с мехури или белене на кожата
 - обрив със сърбеж и/или треска
- Нова или влошаваща се кашлица или затруднено дишане

Други нежелани реакции

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Инфекции на горните и долните дихателни пътища, белодробна инфекция (пневмония)
- Ниски нива на белите кръвни клетки (неутропения)
- Намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия)
- Намаляване на клетките в кръвта, които помагат на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения)
- Понижен апетит
- Главоболие
- Задух (диспнея)
- Кашлица
- Възпаление на червата (колит), диария (воднисти, кашави или меки изпражнения), повръщане, гадене, болка в стомаха
- Запек (констипация)
- Обрив по кожата, понякога с мехури

- Болка в мускулите, костите (мускулно-скелетна болка) и ставите (артралгия)
- Повишена температура
- Усещане за умора или слабост
- Повишено ниво на специфичен протеин в кръвта, който е показател за функцията на панкреаса
- Повишени стойности на чернодробните ензими, наблюдавани при кръвни изследвания

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- Инфекцията може да се разпространи в жизненоважни органи, което води до неправилно функциониране на органите (сепсис)
- Възпаление на белите дробове (пневмонит, характеризира се с кашлица и затруднено дишане)

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- Тежко белене на кожата, което може да доведе до смърт (токсична епидермална некролиза), синдром на Стивънс-Джонсън, лекарствен обрив с повишаване на броя на белите кръвни клетки (еозинофилия) и симптоми, засягащи цялото тяло

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете да съобщите нежелани реакции, директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Copiktra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Copiktra

- Активното вещество е дувелизиб. Всяка твърда капсула съдържа 15 mg или 25 mg дувелизиб (като монохидрат).
- Другите съставки са:
Капсулно съдържимо: колоиден силициев диоксид, кросповидон, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза
Състав на капсулата: желатин, титанов диоксид (E 171), червен железен оксид (E 172).
Печатно черно мастило: гланц шеллак, черен железен оксид (E 172), пропилен гликол, амониев хидроксид.

Как изглежда Copiktra и какво съдържа опаковката

Copiktra 15 mg твърди капсули

- Непрозрачна розова капсула с надпис „duv 15 mg“ върху тялото с черно мастило.
- Вид опаковка: 28-дневна картонена кутия, съдържаща 56 капсули (2 блистера по 28 капсули).

Copiktra 25 mg твърди капсули

- Непрозрачна капсула с бяло до почти бяло тяло и оранжево капаче, с надпис „duv 25 mg“ върху тялото с черно мастило.
- Вид опаковка: 28-дневна картонена кутия, съдържаща 56 капсули (2 блистера по 28 капсули).

Притежател на разрешението за употреба

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ирландия

Производител

Millmount Healthcare Limited (търгувайки като PCI Pharma Services)
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.