

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Copiktra 15 mg σκληρά καψάκια

Copiktra 25 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Copiktra 15 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 15 mg ντουβελισίμπης (μονοϋδρικής).

Copiktra 25 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 25 mg ντουβελισίμπης (μονοϋδρικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Copiktra 15 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανή, ροζ, μεγέθους 2, σκληρά καψάκια ζελατίνης που φέρουν τη σήμανση «dun 15 mg» τυπωμένη με μαύρο μελάνι. Διαστάσεις: περ. 18 mm x 6 mm (μήκος και διάμετρος).

Copiktra 25 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανή, λευκά έως υπόλευκα και πορτοκαλί, μεγέθους 2, σκληρά καψάκια ζελατίνης που φέρουν τη σήμανση «dun 25 mg» τυπωμένη με μαύρο μελάνι. Διαστάσεις: περ. 18 mm x 6 mm (μήκος και διάμετρος).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η μονοθεραπεία με Copiktra ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με:

- Υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) μετά από τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες. (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1.)
- Οζώδες λέμφωμα (ΟΛ) ανθεκτικό σε τουλάχιστον δύο προηγούμενες συστηματικές θεραπείες. (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1.)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Copiktra πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg ντουβελισίμπης δύο φορές την ημέρα. Ένας κύκλος διαρκεί 28 ημέρες. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Καθυστερημένες ή παραλειπόμενες δόσεις

Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης για λιγότερο από 6 ώρες, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς η δόση αυτή να ληφθεί αμέσως και η επόμενη δόση να ληφθεί στη συνήθη ώρα. Εάν μια δόση παραλειφθεί για περισσότερο από 6 ώρες, τότε πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να περιμένουν και να λάβουν την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα.

Τροποποίηση της δόσης σε περίπτωση συντρέχουσας χρήσης με αναστολείς του CYP3A4

Η δόση του Copiktra πρέπει να μειώνεται σε 15 mg δύο φορές την ημέρα όταν συγχωρηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη) [βλ. παράγραφο 4.5]. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν συγχωρηγείται με μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. φλουконаζόλη) αλλά πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες της ντουβελισίμπης.

Τροποποίηση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι τοξικότητες πρέπει να διευθετούνται σύμφωνα με τον Πίνακα 1 με μείωση της δόσης, αναστολή της θεραπείας ή διακοπή της θεραπείας με Copiktra.

Πίνακας 1: Τροποποιήσεις της δόσης του Copiktra και διαχείριση της τοξικότητας

Τοξικότητα	Βαθμός ανεπιθύμητης ενέργειας	Συνιστώμενη διαχείριση
Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες		
Λοιμώξεις	Λοίμωξη βαθμού 3 ή υψηλότερου	• Αναστολή του Copiktra έως την αποδρομή • Επανάναρξη της ίδιας ή μειωμένης δόσης (25 mg ή 15 mg δύο φορές την ημέρα)
	Κλινική λοίμωξη από CMV ή ιαμία (θετικά αποτελέσματα της δοκιμής PCR ή αντιγόνου)	• Αναστολή του Copiktra έως την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων • Επαναχορήγηση της ίδιας ή μειωμένης δόσης (25 mg ή 15 mg δύο φορές την ημέρα) • Σε περίπτωση επανέναρξης του Copiktra, παρακολουθείτε τους ασθενείς για επανενεργοποίηση του CMV (με δοκιμή PCR ή αντιγόνου) τουλάχιστον σε μηνιαία βάση. Στις κλινικές μελέτες iNHL, FL (IPI-145-06) και CLL/SLL (IPI-145-07) τα αποτελέσματα της έναρξης με την ίδια ή με μειωμένη δόση είναι συγκρίσιμα
	PJP	• Σε περίπτωση πιθανολογούμενης PJP, αναστείλετε τη χορήγηση Copiktra μέχρι να αξιολογηθεί • Σε περίπτωση επιβεβαιωμένης PJP, διακόψτε τη θεραπεία με Copiktra
Μη λοιμώδης διάρροια ή κολίτιδα	Ήπια/μέτρια διάρροια (βαθμού 1-2, έως 6 κενώσεις την ημέρα από τις αρχικές τιμές) η οποία ανταποκρίνεται σε αντιδιαρροϊκούς παράγοντες	• Καμία αλλαγή στη δόση • Έναρξη υποστηρικτικής θεραπείας με αντιδιαρροϊκούς παράγοντες κατά περίπτωση • Παρακολούθηση τουλάχιστον σε εβδομαδιαία βάση ως την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων

Τοξικότητα	Βαθμός ανεπιθύμητης ενέργειας	Συνιστώμενη διαχείριση
	Ή	
	Ασυμπτωματική κολίτιδα (βαθμού 1)	
	Ήπια/μέτρια διάρροια (βαθμού 1-2, έως 6 κενώσεις την ημέρα από τις αρχικές τιμές) η οποία δεν ανταποκρίνεται σε αντιδιαρροϊκά φάρμακα	• Αναστολή του Copiktra έως την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων • Έναρξη υποστηρικτικής θεραπείας με δρώντα στο έντερο στεροειδή (π.χ. βουδεσονίδη) • Παρακολούθηση τουλάχιστον σε εβδομαδιαία βάση ως την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων • Επανεναρξη σε μειωμένη δόση (15 mg δύο φορές την ημέρα)
	Κοιλιακό άλγος, κόπρανα με βλέννα ή αίμα, αλλαγή στη δραστηριότητα του εντέρου, περιτοναϊκές ενδείξεις, Ή Σοβαρή διάρροια (βαθμού 3, >6 κενώσεις την ημέρα από τις αρχικές τιμές)	• Αναστολή του Copiktra έως την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων • Έναρξη υποστηρικτικής θεραπείας με δρώντα στο έντερο στεροειδή (π.χ. βουδεσονίδη) ή συστηματικά στεροειδή • Παρακολούθηση τουλάχιστον σε εβδομαδιαία βάση ως την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων • Επανεναρξη σε μειωμένη δόση (15 mg δύο φορές την ημέρα) • Σε περίπτωση υποτροπιάζουσας διάρροιας βαθμού 3 ή υποτροπιάζουσας κολίτιδας οποιουδήποτε βαθμού, διακόψτε τη θεραπεία με Copiktra
	Απειλητική για τη ζωή	• Διακοπή της θεραπείας με Copiktra
Δερματικές αντιδράσεις	Βαθμού 1-2	• Καμία αλλαγή στη δόση • Έναρξη υποστηρικτικής θεραπείας με μαλακτικά φάρμακα, αντιισταμινικά (για τον κνησμό), ή τοπικά στεροειδή • Στενή παρακολούθηση
	Βαθμού 3	• Αναστολή του Copiktra έως την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων • Εξέταση όλων των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών αγωγών και διακοπή οποιουδήποτε φαρμάκου επηρεάζει δυνητικά το σύμβαμα • Έναρξη υποστηρικτικής θεραπείας με στεροειδή (τοπικά ή συστηματικά) και αντιισταμινικά για τον κνησμό • Παρακολούθηση τουλάχιστον σε εβδομαδιαία βάση ως την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων • Επανεναρξη σε μειωμένη δόση (15 mg δύο φορές την ημέρα) • Αν οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις δεν βελτιώνονται, επιδεινώνονται ή υποτροπιάζουν, διακόψτε τη θεραπεία με Copiktra
	Απειλητικές για τη ζωή	• Διακοπή της θεραπείας με Copiktra

Τοξικότητα	Βαθμός ανεπιθύμητης ενέργειας	Συνιστώμενη διαχείριση
	SJS, TEN, DRESS (οποιοδήποτε βαθμού)	Διακοπή της θεραπείας με Copiktra για οποιοδήποτε βαθμό
Πνευμονίτιδα χωρίς πιθανολογούμενη λοιμώδη αιτιολογία	Μέτρια (βαθμού 2) συμπτωματική πνευμονίτιδα	- Διακοπή της θεραπείας με Copiktra - Θεραπεία με συστηματικά στεροειδή - Εάν η πνευμονίτιδα επανέλθει σε βαθμό 0 ή 1, το Copiktra μπορεί να επαναχορηγηθεί με μειωμένη δόση (15 mg δύο φορές την ημέρα) - Αν η μη λοιμώδης πνευμονίτιδα υποτροπιάσει ή ο ασθενής δεν ανταποκριθεί στη θεραπεία με στεροειδή, διακόψτε τη θεραπεία με Copiktra
	Σοβαρή (βαθμού 3) ή απειλητική για τη ζωή πνευμονίτιδα	- Διακοπή της θεραπείας με Copiktra - Θεραπεία με συστηματικά στεροειδή
Αύξηση ALT/AST	3 έως $5 \times$ του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN) (βαθμού 2)	- Διατήρηση της δόσης του Copiktra - Παρακολούθηση τουλάχιστον σε εβδομαδιαία βάση ως την επιστροφή σε $< 3 \times$ ULN
	> 5 έως $20 \times$ ULN (βαθμού 3)	- Διακοπή της θεραπείας με Copiktra και παρακολούθηση τουλάχιστον σε εβδομαδιαία βάση ως την επιστροφή σε $< 3 \times$ ULN - Επανεναρξη του Copiktra με την ίδια δόση (25 mg δύο φορές την ημέρα) για την πρώτη εμφάνιση ή με μειωμένη δόση (15 mg δύο φορές την ημέρα) για επακόλουθη εμφάνιση
	$> 20 \times$ ULN (βαθμού 4)	Διακοπή της θεραπείας με Copiktra
Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες		
Ουδετεροπενία	Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) $0,5$ έως $1,0 \times 10^9$ /L	- Διατήρηση της δόσης του Copiktra - Παρακολούθηση του ANC τουλάχιστον σε εβδομαδιαία βάση
	ANC κάτω από $0,5 \times 10^9$ /L	- Διακοπή της θεραπείας με Copiktra. - Παρακολούθηση του ANC έως $> 0,5 \times 10^9$ /L - Επανεναρξη του Copiktra με την ίδια δόση (25 mg δύο φορές την ημέρα) για την πρώτη εμφάνιση ή με μειωμένη δόση (15 mg δύο φορές την ημέρα) για επακόλουθη εμφάνιση
Θρομβοκυτταροπενία	Αριθμός αιμοπεταλίων 25 έως $< 50 \times 10^9$ /L (βαθμού 3) με αιμορραγία βαθμού 1	- Καμία αλλαγή στη δόση - Παρακολούθηση του αριθμού αιμοπεταλίων τουλάχιστον σε εβδομαδιαία βάση
	Αριθμός αιμοπεταλίων 25 έως $< 50 \times 10^9$ /L (βαθμού 3) με αιμορραγία βαθμού 2 ή αριθμός αιμοπεταλίων $< 25 \times 10^9$ /L (βαθμού 4)	- Διακοπή της θεραπείας με Copiktra - Παρακολούθηση του αριθμού αιμοπεταλίων έως $\geq 25 \times 10^9$ /L και αποδρομή της αιμορραγίας (κατά περίπτωση) - Επανεναρξη του Copiktra με την ίδια δόση (25 mg δύο φορές την ημέρα) για την πρώτη εμφάνιση ή με μειωμένη δόση (15

Τοξικότητα	Βαθμός ανεπιθύμητης ενέργειας	Συνιστώμενη διαχείριση
		mg δύο φορές την ημέρα) για επακόλουθη εμφάνιση

Συντομογραφίες ALT = αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, CMV = κυτταρομεγαλοϊός DRESS = αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου, PCR = αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης, PJP = πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*, SJS = σύνδρομο Stevens-Johnson, TEN = τοξική επιδερμική νεκρόλυση, ULN = ανώτερο φυσιολογικό όριο

Σημείωση: Οι δόσεις που ανεστάλησαν για > 42 ημέρες λόγω σχετιζόμενης με τη θεραπεία τοξικότητας έχουν ως αποτέλεσμα τη μόνιμη διακοπή της θεραπείας

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ειδική προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη σοβαρή και τελικού σταδίου νεφρική δυσλειτουργία με ή χωρίς αιμοκάθαρση, (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία κατηγορίας A, B και C κατά Child-Pugh (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ντουβελισίμπης σε παιδιά ηλικίας από 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της ντουβελισίμπης στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της ΧΛΛ και του ΟΛ.

Τρόπος χορήγησης

Το Copiktra προορίζεται για χρήση από το στόμα και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην ανοίγουν, σπάνε ή μασάνε τα καψάκια.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ντουβελισίμπης μετά από προηγούμενη χρήση ιδεαλισίμπης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Λοιμώξεις

Σε ασθενείς που έλαβαν ντουβελισίμπη έχουν εκδηλωθεί σοβαρές, ακόμα και θανατηφόρες, λοιμώξεις. Οι συχνότερες σοβαρές λοιμώξεις ήταν πνευμονία, σήψη και λοιμώξεις του κατώτερου

αναπνευστικού. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη λοίμωξης οποιουδήποτε βαθμού ήταν 3 μήνες, με το 75% των περιστατικών να εκδηλώνεται εντός 6 μηνών (βλ. παράγραφο 4.8).

Οποιοσδήποτε λοιμώξεις πρέπει να αντιμετωπίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με ντουβελισίμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων των αναπνευστικών σημείων και συμπτωμάτων, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αναφέρουν αμέσως οποιοσδήποτε νέες ή επιδεινούμενες λοιμώξεις (βλ. Πίνακα 1 για τη διαχείριση).

Σε ασθενείς που έλαβαν ντουβελισίμπη έχει εκδηλωθεί σοβαρή, ακόμα και θανατηφόρα πνευμονία PJP. Ως εκ τούτου, πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς προφυλακτική αγωγή κατά της PJP (βλ. Πίνακα 1). Σε ασθενείς που έλαβαν ντουβελισίμπη έχει εκδηλωθεί επανενεργοποίηση/λοίμωξη από CMV. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής αντιικής αγωγής κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την πρόληψη πιθανής λοίμωξης από CMV, συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης του CMV (βλ. Πίνακα 1).

Συνιστώμενη προφυλακτική αγωγή

Οποιοσδήποτε λοιμώξεις πρέπει να αντιμετωπίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με ντουβελισίμπη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων των αναπνευστικών σημείων και συμπτωμάτων, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αναφέρουν αμέσως οποιοσδήποτε νέες ή επιδεινούμενες λοιμώξεις (βλ. Πίνακα 1 για τη διαχείριση).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ντουβελισίμπη πρέπει να χορηγείται προφυλακτική αγωγή κατά της PJP. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ντουβελισίμπη, πρέπει να συνεχίζεται η προφυλακτική αγωγή κατά της PJP μέχρι ο απόλυτος αριθμός των CD4+ T κυττάρων να είναι μεγαλύτερος από 200 κύτταρα/μL.

Η θεραπεία με ντουβελισίμπη πρέπει να αναστέλλεται σε ασθενείς με πιθανολογούμενη PJP οποιουδήποτε βαθμού και να διακόπτεται αν επιβεβαιωθεί η PJP.

Πρέπει να προβλέπεται η χορήγηση προφυλακτικής αντιικής αγωγής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ντουβελισίμπη για την πρόληψη πιθανής λοίμωξης από CMV, συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης του CMV.

Διάρροια ή κολίτιδα

Σε ασθενείς που έλαβαν ντουβελισίμπη έχει εκδηλωθεί σοβαρή, ακόμα και θανατηφόρα διάρροια ή κολίτιδα. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη οποιουδήποτε βαθμού διάρροιας ή κολίτιδας ήταν 4 μήνες, με το 75% των περιστατικών να εκδηλώνεται εντός 8 μηνών. Η διάμεση διάρκεια του συμβάματος ήταν 0,5 μήνας. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αναφέρουν οποιαδήποτε νέα ή επιδεινούμενη διάρροια (βλ. Πίνακα 1 για διαχείριση) (βλ. παράγραφο 4.8).

Δερματικές αντιδράσεις

Σε ασθενείς που έλαβαν ντουβελισίμπη έχουν εκδηλωθεί σοβαρές, ακόμα και θανατηφόρες δερματικές αντιδράσεις. Στα θανατηφόρα περιστατικά περιλαμβάνονται η αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστηματικού συνδρόμου (DRESS) και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη οποιουδήποτε βαθμού δερματικής αντίδρασης ήταν 3 μήνες, με τη διάμεση διάρκεια του συμβάματος να είναι 1 μήνας (βλ. παράγραφο 4.8).

Τα προέχοντα χαρακτηριστικά για τα σοβαρά δερματικά συμβάματα περιγράφονταν κυρίως ως κνιδωτικά, ερυθματικά ή κηλιδοβλατιδώδη. Στα λιγότερο συχνά προέχοντα χαρακτηριστικά περιλαμβάνονται εξάνθημα, απολέπιση, ερυθροδερμία, αποφολίδωση δέρματος, νέκρωση κερατινοκυττάρων και βλατιδώδες εξάνθημα. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αναφέρουν οποιοσδήποτε νέες ή επιδεινούμενες δερματικές αντιδράσεις (βλ. Πίνακα 1 για τη διαχείριση). Πρέπει να εξετάζονται όλα τα συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα και να

διακόπτεται η χορήγηση οποιουδήποτε φαρμακευτικού προϊόντος που μπορεί να συνδράμει στην εκδήλωση του συμβάματος.

Πνευμονίτιδα

Σε ασθενείς που έλαβαν ντουβελισίμπη έχει εκδηλωθεί σοβαρή, ακόμα και θανατηφόρα, πνευμονίτιδα χωρίς εμφανή λοιμώδη αιτιολογία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη οποιουδήποτε βαθμού πνευμονίτιδας ήταν 4 μήνες, με το 75% των περιστατικών να εκδηλώνεται εντός 9 μηνών (βλ. παράγραφο 4.8). Η διάμεση διάρκεια του συμβάματος ήταν 1 μήνας, με το 75% των περιστατικών να υποχωρεί στους 2 μήνες (βλ. Πίνακα 1 για διαχείριση).

Ηπατοτοξικότητα

Σε ασθενείς που έλαβαν ντουβελισίμπη παρατηρήθηκε αύξηση της ALT και/ή AST βαθμού 3 και 4. Το δύο τοις εκατό των ασθενών είχαν τόσο ALT ή AST πάνω από 3 x ULN όσο και συνολική χολερυθρίνη πάνω από 2 x ULN. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη οποιουδήποτε βαθμού αύξησης των τρανσαμινασών ήταν 2 μήνες με διάμεση διάρκεια του συμβάματος να είναι 1 μήνας. Η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ντουβελισίμπη, ιδίως κατά τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας, σε μηνιαία βάση. Αυτή η κατευθυντήρια οδηγία ισχύει για τους ασθενείς που εμφανίζουν αύξηση μόνο της ALT και της AST.

Ουδετεροπενία

Σε ασθενείς που έλαβαν ντουβελισίμπη έχει εκδηλωθεί ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ουδετεροπενίας βαθμού ≥ 3 ήταν 2 μήνες, με το 75% των περιστατικών να εκδηλώνεται εντός 4 μηνών. Ο αριθμός ουδετερόφιλων πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 2 μήνες θεραπείας με ντουβελισίμπη.

Επαγωγείς του CYP3A4

Η έκθεση στην ντουβελισίμπη μπορεί να μειωθεί όταν συγχωρηγείται με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A. Καθώς η μείωση των συγκεντρώσεων της ντουβελισίμπης στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα, πρέπει να αποφεύγεται η συγχωρήγηση της ντουβελισίμπης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Υποστρώματα CYP3A4

Η ντουβελισίμπη και ο κύριος μεταβολίτης της, ο IPI-656, είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4. Συνεπώς, η ντουβελισίμπη έχει τη δυνατότητα αλληλεπίδρασης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A, κάτι το οποίο ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις του άλλου προϊόντος στον ορό (βλ. παράγραφο 4.5). Όταν η ντουβελισίμπη συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος αναφορικά με τις συστάσεις περί συγχωρήγησης αναστολέων του CYP3A4. Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη θεραπεία με ντουβελισίμπη και ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A4 και να χρησιμοποιούνται, εάν είναι δυνατόν, εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα που είναι λιγότερο ευαίσθητα στην αναστολή του CYP3A4.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ντουβελισίμπης

Ισχυροί και μέτριοι επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχωρήγηση άπαξ ημερησίως 600 mg ριφαμπίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, για 7 ημέρες μαζί με εφάπαξ χορηγούμενη από το στόμα δόση 25 mg ντουβελισίμπης σε υγιείς ενήλικες ($N = 13$) μείωσε τη C_{max} της ντουβελισίμπης κατά 66% και την AUC κατά 82%. Η συγχωρήγηση με ισχυρό επαγωγέα του CYP3A μειώνει την περιοχή της ντουβελισίμπης κάτω από την καμπύλη (AUC)

(βλ. παράγραφο 5.2), το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της ντουβελισίμπης. Πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση της ντουβελισίμπης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. απαλουταμίδη, καρβαμαζεπίνη, ενζαλουταμίδη, μιτοτάνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπίνη, βαλσαμόχορτο (St. John's wort)).

Η συγχορήγηση δύο φορές την ημέρα 200 mg ετραβιρίνης, ενός μέτριου επαγωγέα του CYP3A, για 10 ημέρες μαζί με εφάπαξ χορηγούμενη από το στόμα δόση 25 mg ντουβελισίμπης σε υγιείς ενήλικες (N = 20) μείωσε τη C_{max} της ντουβελισίμπης κατά 16% και την AUC κατά 35%. Η συγχορήγηση της ντουβελισίμπης με μέτριους επαγωγείς του CYP3A μειώνει την AUC της ντουβελισίμπης κάτω από 1,5 φορές και, συνεπώς, δεν συνιστάται η μείωση της δόσης. Μέτριοι επαγωγείς του CYP3A4 είναι για παράδειγμα η βοσεντάνη, η εφαιβιρένζη, η ετραβιρίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η πριμιδόνη. Αν πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας μέτριος επαγωγέας του CYP3A4, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά για πιθανή έλλειψη αποτελεσματικότητας. Παραδείγματα: βοσεντάνη, εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη.

Ισχυροί και μέτριοι αναστολείς του CYP3A

Η συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, όπως η κετοконаζόλη (με δόση 200 mg δις ημερησίως (BID) για 5 ημέρες), με εφάπαξ χορηγούμενη από το στόμα δόση 10 mg ντουβελισίμπης σε υγιείς ενήλικες (N = 16) αύξησε τη C_{max} της ντουβελισίμπης κατά 1,7 φορές και την AUC κατά 4 φορές. Λόγω της χρονοεξαρτώμενης αυτοαναστολής του CYP3A4, η ευαισθησία της ντουβελισίμπης σε μέτριους και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 μειώνεται υπό συνθήκες σταθερής κατάστασης. Εφαρμόζοντας φαρμακοκινητικό μοντέλο και προσομοίωση που βασίζονται στη φυσιολογία (PBPK), η αύξηση της έκθεσης στην ντουβελισίμπη υπολογίζεται να είναι ~1,6 φορές σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με καρκίνο όταν συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη.

Η δόση ντουβελισίμπης πρέπει να μειώνεται στα 15 mg δύο φορές την ημέρα όταν συγχορηγείται με ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.2.) (π.χ. κετοконаζόλη, ινδιναβίρη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, κλαριθρομυκίνη, τεληθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, νεφαζοδόνη, κομπισιστάτη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη και χυμός γκρέιπφρουτ).

Με βάση το φαρμακοκινητικό μοντέλο και την προσομοίωση που βασίζονται στη φυσιολογία (PBPK) εκτιμήθηκε ότι δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην ντουβελισίμπη από τους συγχορηγούμενους μέτριους αναστολείς του CYP3A4. Δεν είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης της ντουβελισίμπης όταν συγχορηγείται με μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.2.) (π.χ. απρεπιτάνη, σιπροφλοξασίνη, κονιβαπτάνη, κριζοτινίμη, κυκλοσπορίνη, διλτιαζέμη, δρονεδαρόνη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, φλουβοξαμίνη, ιματινίμη, τοφισοπάμη, βεραπαμίλη)

Επιδράσεις της ντουβελισίμπης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Υποστρώματα CYP3A4

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ντουβελισίμπης 25 mg δις ημερησίως για 5 ημέρες μαζί με εφάπαξ χορηγούμενη από το στόμα δόση 2 mg μιδαζολάμης, ενός ευαίσθητου υποστρώματος του CYP3A4, σε υγιείς ενήλικες (N = 14), αύξησε την AUC της μιδαζολάμης κατά 4,3 φορές και την C_{max} κατά 2,2 φορές. Οι προσομοιώσεις PBPK σε ασθενείς με καρκίνο υπό συνθήκες σταθερής κατάστασης κατέδειξαν ότι η C_{max} και η AUC της μιδαζολάμης θα αυξάνονταν κατά περίπου 2,5 φορές και ≥ 5 φορές αντίστοιχα. Πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση μιδαζολάμης με ντουβελισίμπη.

Η ντουβελισίμπη και ο κύριος μεταβολίτης της, ο IPI-656, είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του υποστρώματος του CYP3A4 όταν συγχορηγείται με τη ντουβελισίμπη, ιδίως για τα φαρμακευτικά προϊόντα με μικρό θεραπευτικό δείκτη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας του συγχορηγούμενου ευαίσθητου υποστρώματος του CYP3A. Ευαίσθητα υποστρώματα είναι για παράδειγμα η: αλφαινανίλη, αβαναφίλη, βουσπιρόνη, κονιβαπτάνη, δαριφενασίνη, δαρουναβίρη, εβαστίνη, εβερόλιμους, ιμπρουτινίμη, λομιταπίδη, λοβαστατίνη, μιδαζολάμη, ναλοξεγκόλη, νισολδιπίνη, σακουιναβίρη, σιμβαστατίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους, τιπραναβίρη, τριαζολάμη, βαρδεναφίλη,

βουδεσονίδη, δασατινίμη, δρονεδαρώνη, ελετριπτάνη, επλερενόνη, φελοδιπίνη, ινδιναβίρη, λουρασιδόνη, μαραβιρόκη, κουετιαπίνη, σιλντεναφίλη, τικαγρελόρη, τολβαπτάνη. Μέτρια ευαίσθητα υποστρώματα είναι για παράδειγμα η: αλπραζολάμη, απρεπιτάντη, ατορβαστατίνη, κολχικίνη, ελγλουστάτη, πιμοζίδη, ριλπιβιρίνη, ριβαροξαβάνη, ταδαλαφίλη. Ο κατάλογος είναι ενδεικτικός και χρησιμεύει μόνο ως καθοδήγηση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ΠΧΠ του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος αναφορικά με τις συστάσεις που αφορούν τη συγχορήγηση με αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4).

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Δεν είναι γνωστό εάν η ντουβελισίμη μειώνει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Ως εκ τούτου, πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά να προσθέσουν μία μέθοδο φραγμού ως δεύτερη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.6).

Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση (POPPK) κατέδειξε ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) δεν επηρεάζουν την έκθεση στο COPIKTRA. Οι ΑΑΠ μπορούν να συγχορηγούνται με τη ντουβελισίμη

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ντουβελισίμης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα στις κλινικά συναφείς εκθέσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Σάν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Copiktra κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ντουβελισίμη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Copiktra και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ανθρώπινα δεδομένα για την επίδραση της ντουβελισίμης στη γονιμότητα. Στους αρουραίους, αλλά όχι στους πιθήκους, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στους όρχεις.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Copiktra δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν (συχνότητα $\geq 20\%$) είναι διάρροια ή κολίτιδα, ουδετεροπενία, εξάνθημα, κόπωση, πυρεξία, βήχας, ναυτία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, πνευμονία, μυοσκελετικό άλγος και αναιμία.

Οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν πνευμονία, κολίτιδα και διάρροια.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την ντουβελισίμπη παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα στον Πίνακα 2. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που έλαβαν ντουβελισίμπη (N=442)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / προτιμώμενος όρος ή ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος ¹	Πολύ συχνή	Συχνή
Σηψαιμία	Συχνή	Συχνή
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ¹	Πολύ συχνή	Όχι συχνή
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
Ουδετεροπενία ¹	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Αναιμία ¹	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Θρομβοκυτταροπενία ¹	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνή	Όχι συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Κεφαλαλγία ¹	Πολύ συχνή	Όχι συχνή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		
Δύσπνοια ¹	Πολύ συχνή	Συχνή
Πνευμονίτιδα ²	Συχνή	Συχνή
Βήχας ¹	Πολύ συχνή	Όχι συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
Διάρροια/κολίτιδα ³	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Ναυτία ¹	Πολύ συχνή	Όχι συχνή
Έμετος	Πολύ συχνή	Συχνή
Κοιλιακό άλγος ¹	Πολύ συχνή	Συχνή
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνή	Όχι συχνή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Εξάνθημα ⁴	Πολύ συχνή	Συχνή
Κνησμός ¹	Συχνή	Όχι συχνή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Μυοσκελετικό άλγος ¹	Πολύ συχνή	Συχνή
Αρθραλγία	Πολύ συχνή	Όχι συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
Πυρεξία	Πολύ συχνή	Συχνή
Κόπωση ¹	Πολύ συχνή	Συχνή
Παρακλινικές εξετάσεις		
Λιπάση αυξημένη	Συχνή	Συχνή
Τρανσαμινάσες αυξημένες ⁵	Πολύ συχνή	Συχνή

¹ Γενικός όρος για αντιδράσεις με πολλούς προτιμώμενους όρους

² Ο όρος πνευμονίτιδα περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια, διήθηση πνεύμονα

³ Ο όρος διάρροια ή κολίτιδα περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: κολίτιδα, εντεροκολίτιδα, μικροσκοπική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, διάρροια, αιμορραγική διάρροια

⁴ Ο όρος εξάνθημα περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: δερματίτιδα (όπως αλλεργική, απολεπιστική, περιαγγειακή), ερύθημα (όπως πολύμορφο ερύθημα), εξάνθημα (όπως απολεπιστικό, ερυθματικό, οζώδες, γενικευμένο, κηλιδώδες &

βλατιδώδες, κνιδωτικό, φλυκταινώδες), τοξική επιδερμική νεκρόλυση και τοξικό εξάνθημα δέρματος, αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS), φαρμακευτικό εξάνθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson.

⁵ Ο όρος αύξηση των τρανσαμινασών περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένες τρανσαμινάσες, υπερτρανσαμινασαιμία, ηπατοκυτταρικό τραύμα, ηπατοτοξικότητα

Σημείωση: Οι δόσεις που ανεστάλησαν για > 42 ημέρες λόγω σχετιζόμενης με τη θεραπεία τοξικότητας έχουν ως αποτέλεσμα τη μόνιμη διακοπή της θεραπείας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Οι συχνότερες σοβαρές λοιμώξεις ήταν πνευμονία, σήψη και λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη οποιουδήποτε βαθμού λοίμωξης ήταν 3 μήνες (εύρος: 1 ημέρα μέχρι 32 μήνες), με το 75% των περιστατικών να εκδηλώνεται εντός 6 μηνών. Οι λοιμώξεις πρέπει να αντιμετωπίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με ντουβελισίμπη. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αναφέρουν τυχόν νέα ή επιδεινούμενα σημεία και συμπτώματα λοίμωξης.

Για τη διαχείριση των λοιμώξεων βλ. παραγράφους 4.2 (Πίνακας 1) και 4.4.

Διάρροια και κολίτιδα

Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη οποιουδήποτε βαθμού διάρροιας ή κολίτιδας ήταν 4 μήνες (εύρος: 1 ημέρα μέχρι 33 μήνες), με το 75% των περιστατικών να εκδηλώνεται εντός 8 μηνών. Η διάμεση διάρκεια του συμβάματος ήταν 0,5 μήνας (εύρος: 1 ημέρα μέχρι 29 μήνες, 75ο εκατοστημόριο: 1 μήνας). Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αναφέρουν τυχόν νέα ή επιδεινούμενη διάρροια.

Μη λοιμώδης πνευμονίτιδα

Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη οποιουδήποτε βαθμού πνευμονίτιδας ήταν 4 μήνες (εύρος: 9 ημέρες μέχρι 27 μήνες), με το 75% των περιστατικών να εκδηλώνεται εντός 9 μηνών. Η διάμεση διάρκεια του συμβάματος ήταν 1 μήνας, με το 75% των περιστατικών να υποχωρεί στους 2 μήνες.

Η θεραπεία με ντουβελισίμπη πρέπει να αναστέλλεται σε ασθενείς που εμφανίζουν νέα ή προοδευτικά πνευμονικά σημεία και συμπτώματα όπως βήχας, δύσπνοια, υποξία, διάμεσες διηθήσεις στην ακτινολογική εξέταση ή μείωση του κορεσμού οξυγόνου κατά περισσότερο από 5% και να αξιολογείται η αιτιολογία. Αν η πνευμονίτιδα είναι λοιμώδης, μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με ντουβελισίμπη με την προηγούμενη δόση, μόλις υποχωρήσει η λοίμωξη και τα πνευμονικά σημεία και συμπτώματα.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη οποιουδήποτε βαθμού δερματικής αντίδρασης ήταν 3 μήνες (εύρος: 1 ημέρα μέχρι 29 μήνες, 75ο εκατοστημόριο: 6 μήνες), με τη διάμεση διάρκεια του συμβάματος να είναι 1 μήνας (εύρος: 1 ημέρα μέχρι 37 μήνες, 75ο εκατοστημόριο: 2 μήνες). Στις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις περιλαμβάνονται εξάνθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νέκρωση (TEN) και αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για σημεία τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση υπερδοσολογίας πρέπει να λαμβάνονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να παρέχεται θεραπεία. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για σημεία και συμπτώματα, εργαστηριακές παραμέτρους και ζωτικές ενδείξεις.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασιακοί παράγοντες, αναστολείς της φωσφατιδυλνινοσιτόλη 3-κινάσης (PI3K), κωδικός ATC: L01EM04

Μηχανισμός δράσης

Η ντουβελισίμπη είναι διπλός αναστολέας της φωσφατιδυλνινοσιτόλη 3-κινάσης p110δ (PI3K-δ) και PI3K-γ. Η αναστολή της PI3K-δ μειώνει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των κακοήθων Β κυτταρικών σειρών και των κυττάρων του πρωτοπαθούς όγκου ΧΛΛ, ενώ η αναστολή της PI3K-γ μειώνει τη δραστηριότητα των CD4+ Τ κυττάρων και των μακροφάγων στο μικροπεριβάλλον του όγκου που υποστηρίζει τα κακοήθη Β κύτταρα. Με δόση 25 mg δις ημερησίως, τα επίπεδα της ντουβελισίμπης στο πλάσμα μπορεί να μην είναι αρκετά υψηλά ώστε να προκαλέσουν παρατεταμένη αναστολή της PI3K-γ και η συμβολή της αναστολής της PI3K-γ στην αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι περιορισμένη.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση των πολλαπλών δόσεων ντουβελισίμπης 25 και 75 mg δις ημερησίως στο διορθωμένο διάστημα QT (QTc) αξιολογήθηκε σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τις αιματολογικές κακοήθειες. Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις > 20 ms στο διάστημα QTc.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε υποτροπιάζουσα ή ανθιστάμενη ΧΛΛ/ΜΛΛ

IPI-145-07

Μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτής επισημάνσης δοκιμή (μελέτη IPI-145-07) συνέκρινε την ντουβελισίμπη με την οφατουμουμάμπη σε 319 ενήλικες ασθενείς με ΧΛΛ (N = 312) ή ΜΛΛ (N = 7) μετά από τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Οι ασθενείς δεν ήταν κατάλληλοι για θεραπεία με δοσολογικό σχήμα ανάλογου της πουρίνης (σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του Εθνικού Γενικού Αντικαρκινικού Δικτύου (NCCN) ή της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ESMO)), περιλαμβανομένων αυτών που εμφάνισαν υποτροπή σε διάστημα ≤ 36 μηνών με το δοσολογικό σχήμα χημειοανοσοθεραπείας με βάση την πουρίνη ή υποτροπή σε διάστημα ≤ 24 μηνών με το δοσολογικό σχήμα μονοθεραπείας με βάση την πουρίνη. Οι ασθενείς που έλαβαν προηγούμενως αναστολείς της BTK ή της PI3K αποκλείστηκαν από τη δοκιμή. Κανένας από τους ασθενείς που μετείχε δεν είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα της BCL-2. Η μελέτη τυχαιοποίησε τους ασθενείς με αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε 25 mg ντουβελισίμπης δις ημερησίως μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα είτε 7 κύκλους οφατουμουμάμπης. Η οφατουμουμάμπη χορηγήθηκε ενδοφλέβια με αρχική δόση 300 mg, ακολουθούμενη μία εβδομάδα αργότερα από δόση 2000 mg άπαξ εβδομαδιαίως για 7 δόσεις και στη συνέχεια από δόση 2000 mg άπαξ κάθε 4 εβδομάδες για 4 πρόσθετες δόσεις. Δεν επιτρεπόταν η θεραπεία με οφατουμουμάμπη πέραν των 7 κύκλων και κανένας ασθενής δεν έλαβε οφατουμουμάμπη για πάνω από 7 κύκλους.

Στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, (160 τυχαιοποιημένοι στη ντουβελισίμπη, 159 στην οφατουμουμάμπη), η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 69 έτη (εύρος: 39 έως 90 έτη) με το 68% των ασθενών να είναι άνω των 65 ετών, το 60% να είναι άντρες και το 92% να έχει βαθμολογία γενικής κατάστασης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ή 1. Το 61% των ασθενών ήταν σταδίου $\geq$ I κατά Rai και το 39% σταδίου $\geq$ B κατά Binet. Το ποσοστό ασθενών με μη μεταλλαγμένη IGHV (βαριά αλυσίδα ανοσοσφαιρίνης V-111) ήταν 71%. Το τριάντα οκτώ τοις εκατό (38%) έλαβε 1 προηγούμενη γραμμή θεραπείας και το 62% έλαβε 2 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές

θεραπείας. Το ενενήντα τέσσερα τοις εκατό (94%) των ασθενών έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με αλκυλιωτικό παράγοντα, με το 38% των ασθενών να λαμβάνει προηγούμενη θεραπεία με βενδαμυστίνη. Το 80% των ασθενών έλαβε προηγούμενη θεραπεία με ριτουξιμάβη. Το 60% στο σκέλος της ντουβελισίμπης και το 71% στο σκέλος της οφατουμουμάμπης έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με ανάλογο της πουρίνης (αλλά δεν ήταν ανθεκτικοί όπως ορίζεται από το IwCLL). Κατά την έναρξη, το 46% των ασθενών είχαν τουλάχιστον έναν όγκο ≥ 5 cm, το 24% των ασθενών είχε τεκμηριωμένη εξάλειψη του 17p, το 32% των ασθενών είχε τεκμηριωμένη εξάλειψη του 17p και/ή μετάλλαξη του *TP53* και το 23% είχε τεκμηριωμένη εξάλειψη του 11q. Ο διάμεσος χρόνος από την αρχική διάγνωση ήταν 7 έτη (εύρος: 0,3 έως 34,7 έτη). Ο διάμεσος χρόνος από την πιο πρόσφατη διάγνωση υποτροπιάζουσας/ανθιστάμενης νόσου ήταν 2,4 μήνες (εύρος: 0,2 έως 80,2 μήνες). Ο διάμεσος χρόνος από την πιο πρόσφατη συστηματική θεραπεία ήταν 19,5 μήνες (εύρος: 0,5 έως 148,8 μήνες).

Κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης θεραπείας, η διάμεση διάρκεια έκθεσης στην ντουβελισίμπη ήταν 12 μήνες (εύρος: 0,2 έως 37), με το 72% των ασθενών να λαμβάνει ντουβελισίμπη για τουλάχιστον 6 μήνες και το 49% για τουλάχιστον 12 μήνες. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στην οφατουμουμάμπη ήταν 5 μήνες (εύρος: > 0,1 έως 6).

Η έγκριση του Coriktra βασίζεται στην ανάλυση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των ασθενών που είχαν λάβει τουλάχιστον 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας, όπου η σχέση οφέλους-κινδύνου υπερτερούσε στον πληθυσμό που είχε λάβει πιο εντατική προηγούμενη θεραπεία σε σύγκριση με τον συνολικό πληθυσμό της δοκιμής.

Σε αυτήν την υποκατηγορία ασθενών που είχαν λάβει τουλάχιστον 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας, (95 τυχαιοποιημένοι στη ντουβελισίμπη, 101 τυχαιοποιημένοι στην οφατουμουμάμπη), η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 69 έτη (εύρος: 40 έως 90 έτη), με το 70% των ασθενών να είναι άνω των 65 ετών, το 59% να είναι άντρες και το 88% να έχει βαθμολογία γενικής κατάστασης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ή 1. Το 62% των ασθενών ήταν σταδίου $\geq$ I κατά Rai και το 38% σταδίου $\geq$ B κατά Binet. Το ποσοστό ασθενών με μη μεταλλαγμένη IGHV (βαριά αλυσίδα ανοσοσφαιρίνης V-111) ήταν 69%. Το σαράντα έξι τοις εκατό (46%) έλαβε 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας και το 54% έλαβε 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Το ενενήντα έξι τοις εκατό (96%) των ασθενών έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με αλκυλιωτικό παράγοντα, με το 51% των ασθενών να λαμβάνει προηγούμενη θεραπεία με βενδαμυστίνη. Το 86% των ασθενών έλαβε προηγούμενη θεραπεία με ριτουξιμάβη. Το 70% στο σκέλος της ντουβελισίμπης και το 77% στο σκέλος της οφατουμουμάμπης έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με ανάλογο της πουρίνης (αλλά δεν ήταν ανθεκτικοί όπως ορίζεται από το IwCLL). Κατά την έναρξη, το 52% των ασθενών είχαν τουλάχιστον έναν όγκο ≥ 5 cm, το 22% των ασθενών είχε τεκμηριωμένη εξάλειψη του 17p, το 31% των ασθενών είχε τεκμηριωμένη εξάλειψη του 17p και/ή μετάλλαξη του *TP53* και το 27% είχε τεκμηριωμένη εξάλειψη του 11q. Ο διάμεσος χρόνος από την αρχική διάγνωση ήταν 8 έτη (εύρος: 0,9 έως 34,7 έτη). Ο διάμεσος χρόνος από την πιο πρόσφατη διάγνωση υποτροπιάζουσας/ανθιστάμενης νόσου ήταν 2,6 μήνες (εύρος: 0,2 έως 69 μήνες). Ο διάμεσος χρόνος από την πιο πρόσφατη συστηματική θεραπεία ήταν 15,5 μήνες (εύρος: 0,5 έως 107,2 μήνες).

Κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης θεραπείας, η διάμεση διάρκεια έκθεσης στην ντουβελισίμπη ήταν 13 μήνες (εύρος: 0,2 έως 37), με το 80% των ασθενών να λαμβάνει ντουβελισίμπη για τουλάχιστον 6 μήνες και το 52% για τουλάχιστον 12 μήνες. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στην οφατουμουμάμπη ήταν 5 μήνες (εύρος: > 0,1 έως 6).

Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο που ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) όπως αξιολογήθηκε από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (IRC). Οι ασθενείς σε αμφότερα τα σκέλη θα συνέχιζαν να παρακολουθούνται για εξέλιξη της νόσου μετά τη διακοπή της τυχαιοποιημένης θεραπείας μέχρι την έναρξη της επακόλουθης αντικαρκινικής θεραπείας. Άλλος δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης. Τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας του συνολικού ποσοστού απόκρισης και της συνολικής επιβίωσης είχαν σχεδιαστεί ως βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας και θα εξετάζονταν διαδοχικά μόνο αν το πρωτεύον τελικό σημείο της PFS ήταν σημαντικό.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και στο Σχήμα 1 για την υποκατηγορία ασθενών που είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες.

Πίνακας 3: Αποτελεσματικότητα στην ΧΛΛ μετά από τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες (IPI-145-07)

Αποτελέσματα	Ντουβελισίμπη N = 95	Οφατουμουμάμπη N = 101
PFS σύμφωνα με την IRC		
Διάμεση τιμή PFS (95% CI), μήνες ^α	16,4 (12,0, 20,5)	9,1 (7,9, 10,7)
Αναλογία Κινδύνου (95% CI), ^β Ντουβελισίμπη/οφατουμουμάμπη	0,4 (0,27, 0,59)	
Τιμή p	<0,0001	
Ποσοστό απόκρισης σύμφωνα με την IRC		
ORR, n (%) ^γ (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)
Τιμή p	<0,0001	
Συνολική επιβίωση (OS ^δ)		
Διάμεση τιμή OS (95% CI), μήνες ^α	45,2 (35,9, 59,7)	46,9 (33,3, 75,0)
Αναλογία Κινδύνου (95% CI), ^β Ντουβελισίμπη/οφατουμουμάμπη Τιμή p	1,1 (0,7, 1,6) 0.6065	

Συντομογραφίες CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης απόκριση, IRC = Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, PR = μερική απόκριση, SE = τυπικό σφάλμα

^α Εκτίμηση Kaplan-Meier

^β Στρωματοποιημένο αναλογικό μοντέλο κινδύνων του Cox με χρήση στρωμάτων τυχαιοποίησης όπως αυτά χρησιμοποιούνται για την τυχαιοποίηση

^γ Κριτήρια απόκρισης σύμφωνα με την IWCLL ή αναθεωρημένα κριτήρια σύμφωνα με την IWG, με τροποποίηση για τη σχετιζόμενη με τη θεραπεία λεμφοκυττάρωση

^δ Στην ανάλυση OS περιλαμβάνονται δεδομένα από υποκείμενα που έλαβαν οφατουμουμάμπη στη μελέτη και, εν συνεχεία, έλαβαν ντουβελισίμπη σε μια μελέτη επέκτασης, με βάση την ανάλυση πρόθεσης θεραπείας. Τα υποκείμενα και στα δύο σκέλη συνέχισαν να παρακολουθούνται για OS μετά τη διακοπή της τυχαιοποιημένης θεραπείας, ανεξαρτήτως των επακόλουθων θεραπειών που έλαβαν. Η OS επικαιροποιήθηκε σύμφωνα με την τελική ανάλυση με όλα τα υποκείμενα εκτός μελέτης.

Πίνακας 4: Σύνοψη της PFS και των ποσοστών απόκρισης στη θεραπεία υποκατηγοριών ασθενών με τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες – (IPI-145-07)

Αποτελέσματα σύμφωνα με την IRC	Ντουβελισίμπη	Οφατουμουμάμπη
εξάλειψη του 17p/μετάλλαξη του TP53	N=29	N=30
Διάμεση τιμή PFS (95% CI), μήνες ^α	12,8 (8,9, 22,1)	8,7 (5,3, 12,6)
Αναλογία Κινδύνου (95% CI), ^β Ντουβελισίμπη/οφατουμουμάμπη	0,36 (0,18, 0,72)	
ORR, (95% CI) ^γ	72,4 (56,1, 88,7)	36,7 (19,4, 53,9)
Ηλικία ≥65	N=68	N=69
Διάμεση τιμή PFS (95% CI), μήνες ^α	16,4 (10,4, 24,0)	9,2 (8,7, 10,8)
Αναλογία Κινδύνου (95% CI), ^β Ντουβελισίμπη/οφατουμουμάμπη	0,38 (0,24, 0,61)	
ORR, (95% CI) ^γ	77,9 (68,1, 87,8)	39,1 (27,6, 50,6)
Μη μεταλλαγμένη IGHV	N=65	N=70
Διάμεση τιμή PFS (95% CI), μήνες ^α	17,4 (12,0, 24,0)	9,0 (7,3, 10,7)

Αποτελέσματα σύμφωνα με την IRC	Ντουβελισίμπη	Οφατουμουμάμπη
Αναλογία Κινδύνου (95% CI) ^β Ντουβελισίμπη/οφατουμουμάμπη	0,27 (0,17, 0,45)	
ORR, (95% CI) ^γ	86,2 (77,8, 94,6)	40 (28,5, 51,5)

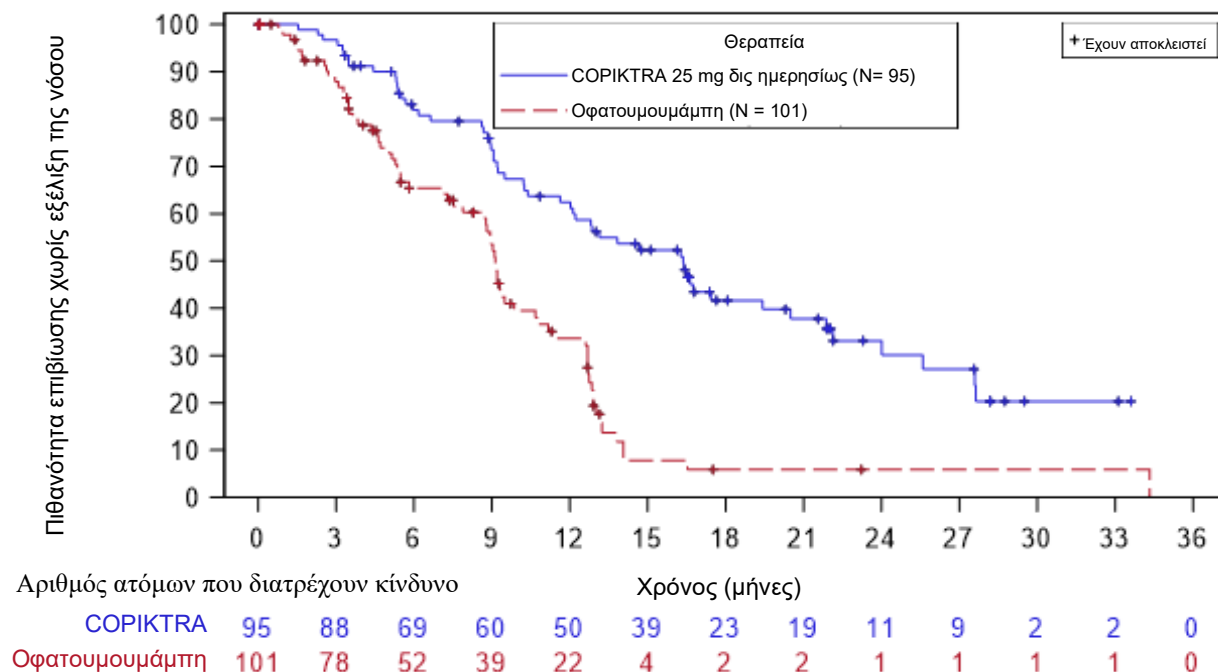
Συντομογραφίες CI = διάστημα εμπιστοσύνης, IRC = Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου

^α Εκτίμηση Kaplan-Meier

^β Αναλογικό μοντέλο κινδύνων του Cox

^γ Κριτήρια απόκρισης σύμφωνα με την IWCLL ή αναθεωρημένα κριτήρια σύμφωνα με την IWG, με τροποποίηση για τη σχετιζόμενη με τη θεραπεία λεμφοκυττάρωση

Σχήμα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS σύμφωνα με την IRC σε ασθενείς με τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες (PI-145-07)



Κλινική αποτελεσματικότητα σε υποτροπιάζον ή ανθιστάμενο οξώδες λέμφωμα (ΟΛ)

IPI-145-06

Η αποτελεσματικότητα της ντουβελισίμπης σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για το ΟΛ βασίζεται σε ενός σκέλους πολυκεντρική δοκιμή (Μελέτη IPI-145-06). Στην εν λόγω μελέτη, χορηγήθηκαν 25 mg ντουβελισίμπης δις ημερησίως σε 129 ασθενείς με βραδείας εξέλιξης μη Hodgkin λέμφωμα Β κυττάρων (iNHL, όπου περιλαμβάνονται: ΟΛ, n = 83, ΧΛΛ, n=28, και λέμφωμα οριακής ζώνης [ΛΟΖ], n=18) οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί στη ριτουξιμάβη και είτε στη χημειοθεραπεία είτε στην ακτινοανοσοθεραπεία. Ως ανθιστάμενη νόσος ορίστηκε αυτή που παρουσιάζει μικρότερη από μερική ύφεση ή υποτροπή εντός 6 μηνών μετά από την τελευταία δόση. Από τη δοκιμή αποκλείστηκαν ασθενείς με ΟΛ βαθμού 3b, μετασχηματισμό μεγάλων κυττάρων, προηγούμενη αλλογενή μεταμόσχευση και προηγούμενη έκθεση σε αναστολέα της PI3K ή σε ανοστολέα της τυροσινικής κινάσης του Bruton (Btk).

Η διάμεση ηλικία ήταν τα 65 έτη (εύρος: 30 έως 90 έτη) με το 50% των ατόμων να είναι άνω των 65 ετών και το 14% των υποκειμένων να είναι 75 ετών και άνω, το 68% να είναι άντρες και το 40% να έχουν ογκώδη νόσο που αξιολογήθηκε κατά την έναρξη (βλάβες-στόχοι ≥ 5 cm). Οι ασθενείς είχαν λάβει κατά μέσο όρο 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας (εύρος: 1 έως 18), με το 96% να είναι ανθεκτικό στην τελευταία θεραπεία και το 77% να είναι ανθεκτικό στις 2 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Το ενενήντα οκτώ τοις εκατό (98%) των ασθενών ήταν ανθεκτικό στην ριτουξιμάβη και το 91% ήταν ανθεκτικό σε έναν αλκυλιωτικό παράγοντα. Οι περισσότεροι ασθενείς (περίπου το 75%) εμφάνισαν πρόωρη υποτροπή (καθόλου απόκριση στη θεραπεία ή

εξελισσόμενη νόσος [PD] ή χρόνος έως την επόμενη θεραπεία λιγότερος από 2 έτη) μετά από τον πρώτο τους θεραπευτικό σχήμα. Ο διάμεσος χρόνος από την αρχική διάγνωση ήταν 4,5 έτη (εύρος 4 μήνες έως 27 έτη). Οι περισσότεροι ασθενείς (95%) είχαν βαθμολογία γενικής κατάστασης κατά ECOG 0 ή 1.

Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στην ντουβελισίμπη ήταν 7 μήνες (εύρος: 0,4 έως 45,5), με το 53% των ασθενών να λαμβάνει ντουβελισίμπη για τουλάχιστον 6 μήνες και το 26% για τουλάχιστον 12 μήνες.

Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε στο πρωτεύον τελικό σημείο που ήταν το συνολικό ποσοστό απόκρισης. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, η διάρκεια της απόκρισης όπως αξιολογήθηκε από μια IRC και η συνολική επιβίωση (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθιστάμενο οζώδες λέμφωμα (ΟΛ) που είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες (IPI-145-06)

Τελικό σημείο	
ΟΛ	N=73
ORR, n (%) ^a	29 (40)
95% CI	(31, 54)
CR n (%)	0
PR n (%)	29 (40)
Διάρκεια ανταπόκρισης	
Εύρος, μήνες	0,0 έως 41,9
Διάμεση τιμή DOR (95% CI) (μήνες) ^b	10,01 (6,3, NE)

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης απόκριση, IRC = Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης, ORR = συνολικό ποσοστό απόκρισης, PR = μερική απόκριση

^a Κατά την IRC με βάση τα αναθεωρημένα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (IWG)

^b Εκτίμηση Kaplan-Meier

⁺ Υποδεικνύει τις αποκλεισθείσες παρατηρήσεις

Ηλικιωμένοι

Στις κλινικές δοκιμές για τη ντουβελισίμπη μετείχαν 270 ασθενείς (61%) ηλικίας 65 ετών και άνω και 104 (24%) ηλικίας 75 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν μεγάλες διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια μεταξύ ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών και ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν απαιτείται ειδική προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την ντουβελισίμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού από τη γέννηση έως την ηλικία κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία κακοηθειών ώριμων B-κυττάρων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η έκθεση στη ντουβελισίμπη αυξήθηκε με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με τη χορήγηση δόσεων από 8 mg έως 75 mg (κατά 0,3 έως 3 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση) μετά από εφάπαξ δόση. Η αναλογικότητα της δόσης, μετά από πολλαπλές δόσεις, δεν τεκμηριώθηκε.

Στη σταθερή κατάσταση, μετά από χορήγηση 25 mg ντουβελισίμπης δις ημερησίως στους ασθενείς, η γεωμετρική μέση (CV%) μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) ήταν 1,5 (64%) $\mu\text{g/mL}$ και η AUC ήταν 7,9 (77%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$.

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 25 mg ντουβελισίμπης μετά από εφάπαξ χορηγούμενη από το στόμα δόση σε υγιείς εθελοντές ήταν 42%. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}) παρατηρήθηκε στους ασθενείς σε 1 έως 2 ώρες.

Επίδραση της τροφής

Η ντουβελισίμπη μπορεί να χορηγηθεί χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η τροφή. Η χορήγηση εφάπαξ δόσης ντουβελισίμπης μαζί με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά (το λίπος υπολογίζεται περίπου στο 50% της συνολικής περιεκτικότητας του γεύματος σε θερμίδες) μείωσε την C_{max} κατά περίπου 37% και την AUC κατά περίπου 6%, σε σχέση με συνθήκες νηστείας.

Κατανομή

Η δέσμευση της ντουβελισίμπης στις πρωτεΐνες είναι μεγαλύτερη από 95%. Η μέση αναλογία της στο αίμα σε σχέση με το πλάσμα ήταν 0,5. Ο γεωμετρικός μέσος (CV%) φαινομενικός όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{ss}/F) είναι 28,5 L (62%).

Βιομετασχηματισμός

Η ντουβελισίμπη μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 CYP3A4. Ο κύριος μεταβολίτης είναι ο IPI-656 ο οποίος είναι φαρμακολογικά ανενεργός στα κλινικά παρατηρούμενα επίπεδα έκθεσης.

Αποβολή

Η γεωμετρική μέση (CV%) φαινομενική συστηματική κάθαρση σε σταθερή κατάσταση είναι 4,2 L/hr (56%) σε ασθενείς με λέμφωμα ή λευχαιμία. Ο γεωμετρικός μέσος (CV%) χρόνος ημίσειας ζωής της ντουβελισίμπης είναι 4,7 ώρες (57%) κατά τη διάρκεια 0-8 ωρών μετά τη δόση.

Απέκκριση

Μετά από εφάπαξ χορηγούμενη από το στόμα δόση 25 mg ραδιοσημασμένης ντουβελισίμπης, το 79% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα κόπρανα (το 11% αναλλοίωτο) και το 14% απεκκρίθηκε στα ούρα (το 1% αναλλοίωτο). Αυτά τα δεδομένα έχουν καθοριστεί σε υγιή υποκείμενα.

Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων *in vitro*

Η ντουβελισίμπη είναι ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (Pgp) και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP). Η ντουβελισίμπη είναι ιδιαίτερα απορροφήσιμη μετά από δόση χορηγούμενη από το στόμα και, ως εκ τούτου, δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση των αναστολέων P-gp και BCRP.

Μελέτες *in vitro* σε συνδυασμό με *in vivo* φαρμακοκινητικά δεδομένα (PK) σε ανθρώπους κατέδειξαν ότι είναι απίθανες οι κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου για τη ντουβελισίμπη και τον κύριο μεταβολίτη της IPI-656 με υποστρώματα OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, ή P-gp. Ως εκ τούτου, δεν κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια μελετών αλληλεπίδρασης με Pgp, BCRP και CYP2C8.

Τόσο η ντουβελισίμπη όσο και ο μεταβολίτης αυτής IPI-656 καθορίστηκαν ως άμεσοι αναστολείς των CYP2C8 και CYP3A4, καθώς και ως εξαρτώμενοι από τον μεταβολισμό αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5). Οι προσομοιώσεις κατέδειξαν ότι στις υπερθεραπευτικές δόσεις η ντουβελισίμπη μπορεί να είναι ένας ήπιος αναστολέας του CYP2C8, κάτι το οποίο θεωρείται απίθανο να οδηγήσει σε κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ηλικία (18 έως 90 έτη), το φύλο, η φυλή, η νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 23 έως 80 mL/min), η ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A, B και C κατά Child-Pugh) και το σωματικό βάρος (40 έως 115 kg) δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη νουβελισίμπη.

Η φαρμακοκινητική της ντουβελισίμπης εμφάνισε υψηλή μεταβλητότητα σε υποκείμενα με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η γεωμετρική μέση $AUC_{0-\infty}$ της ντουβελισίμπης σε υποκείμενα με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ήταν χαμηλότερη (εντός του 20%) σε σύγκριση με την έκθεση που παρατηρήθηκε σε υγιή υποκείμενα, η οποία ήταν το 89%, 94%, και 81% της έκθεσης που παρατηρήθηκε σε υγιή υποκείμενα και δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Οι εκθέσεις σε υποκείμενα με μέτρια και σοβαρή δυσλειτουργία εμφάνισαν υψηλή μεταβλητότητα (CV% 46 – 67%) και οι εν λόγω ασθενείς έπρεπε να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι εκθέσεις που προκύπτουν σε ασθενείς με καρκίνο ήταν περίπου 2 φορές υψηλότερες από τις εκθέσεις που παρατηρήθηκαν σε υγιή υποκείμενα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους και πιθήκους *cynomolgus*, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονταν κυρίως με την αναμενόμενη υπερβολική φαρμακολογία, ιδίως ανεπιθύμητες ενέργειες στους λεμφοειδείς ιστούς, τον μυελό των οστών και τις αιματολογικές παραμέτρους, όπου οι εκθέσεις σε ελεύθερη ντουβελισίμπη ήταν 8πλάσιες και 16πλάσιες, οι οποίες αντιστοιχούν σε συνολική ντουβελισίμπη 2πλάσια και 11πλάσια της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τους ανθρώπους (MRHD), ήτοι 25 mg δις ημερησίως στους ανθρώπους.

Η ντουβελισίμπη δεν προκάλεσε γενετικές βλάβες σε *in vitro* ή *in vivo* δοκιμασίες.

Σε μελέτες εύρεσης του δοσολογικού εύρους και σε βασικές μελέτες τοξικότητας στην εμβρυική ανάπτυξη σε αρουραίους και κουνέλια, η ντουβελισίμπη (ελεύθερο κλάσμα) προκάλεσε τοξικότητα στην εμβρυική ανάπτυξη μόνο με την έκθεση στο ελεύθερο κλάσμα της στο πλάσμα (περιθώρια >25πλάσιο των 25 mg δις ημερησίως στους ανθρώπους (MRHD), που αντιστοιχούν σε 4πλάσιες έως 5πλάσιες συνολικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με την ντουβελισίμπη. Στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης παρατηρήθηκαν ιστολογικά ευρήματα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, και ιδίως στους όρχεις (ατροφία των σπερματικών σωληναρίων, μειωμένο βάρος, μαλακοί όρχεις) και στην επιδιδυμίδα (μικρό μέγεθος, ολιγοσπερμία/ασπερμία) στους αρσενικούς, καθώς και στις ωοθήκες (μειωμένο βάρος) και στη μήτρα (ατροφία) στους θηλυκούς.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη ντουβελισίμπη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Κολλοειδές πυριτίου διοξείδιο
Κροσποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Επικάλυψη καψακίου

Ζελατίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172)

Μαύρο μελάνι εκτύπωσης

Κόμμα λακκάς
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E 172)
Προπυλενογλυκόλη

Υδροξείδιο του αμμωνίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Copiktra 15 mg σκληρά καψάκια

5 χρόνια

Copiktra 25 mg σκληρά καψάκια

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για προστασία από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Copiktra 15 mg σκληρά καψάκια

Κυψέλες ασφαλείας από PVC-PE-PCTFE/αλουμίνιο, ανθεκτικές στη χρήση από παιδιά.
Μέγεθος συσκευασίας: Κουτί 28 ημερών που περιέχει 56 καψάκια (2 κυψέλες με 28 καψάκια έκαστη).

Copiktra 25 mg σκληρά καψάκια

Κυψέλες ασφαλείας από PVC-PE-PCTFE/αλουμίνιο, ανθεκτικές στη χρήση από παιδιά.
Μέγεθος συσκευασίας: Κουτί 28 ημερών που περιέχει 56 καψάκια (2 κυψέλες με 28 καψάκια έκαστη).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Μαΐου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Millmount Healthcare Limited (δραστηριοποιείται ως PCI Pharma Services)
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες επικαιροποιήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Coriktra 15 mg σκληρά καψάκια
ντουβελισίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 15 mg ντουβελισίμπης (μονοϋδρικής).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 σκληρά καψάκια (2 κυψέλες με 28 καψάκια έκαστη)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για προστασία από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1542/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Copiktra 15 mg καψάκια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΚΑΡΤΕΛΑ ΤΗΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΚΑΡΤΕΛΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Coriktra 15 mg σκληρά καψάκια
ντουβελισίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 15 mg ντουβελισίμπης (μονοϋδρικής).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

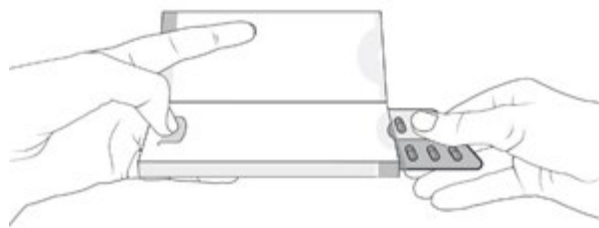
4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

1. Πιέστε και κρατήστε εδώ



ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΑΝΟΙΓΜΑ

1. Πιέστε απαλά το κουμπί με τον αντίχειρα και κρατήστε το προς τα κάτω.
2. Τραβήξτε έξω την καρτέλα του φαρμάκου.
3. Βρείτε το σωστό ημερήσιο χάπι στην καρτέλα κυψέλης, βγάλτε το χάπι και πάρτε το.
4. Για να το κλείσετε, εισαγάγετε ξανά την καρτέλα κυψέλης μέσα στη συσκευασία.

2. Τραβήξτε εδώ

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για προστασία από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1542/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Coriktra 15 mg σκληρά καψάκια
ντουβελισίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Secura Bio Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Coriktra 25 mg σκληρά καψάκια
ντουβελισίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 25 mg ντουβελισίμπης (μονοϋδρικής).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 σκληρά καψάκια (2 κυψέλες με 28 καψάκια έκαστη)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1542/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Copiktra 25 mg καψάκια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΚΑΡΤΕΛΑ ΤΗΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΚΑΡΤΕΛΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Coriktra 25 mg σκληρά καψάκια
ντουβελισίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 25 mg ντουβελισίμπης (μονοϋδρικής).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

1. Πιέστε και κρατήστε εδώ



ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΑΝΟΙΓΜΑ

1. Πιέστε απαλά το κουμπί με τον αντίχειρα και κρατήστε το προς τα κάτω.
2. Τραβήξτε έξω την καρτέλα του φαρμάκου.
3. Βρείτε το σωστό ημερήσιο χάπι στην καρτέλα κυψέλης, βγάλτε το χάπι και πάρτε το.
4. Για να το κλείσετε, εισαγάγετε ξανά την καρτέλα κυψέλης μέσα στη συσκευασία.

2. Τραβήξτε εδώ

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1542/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Coriktra 25 mg σκληρά καψάκια
ντουβελισίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Secura Bio Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Copiktra 15 mg σκληρά καψάκια
Copiktra 25 mg σκληρά καψάκια
ντουβελισίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Copiktra και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Copiktra
3. Πώς να πάρετε το Copiktra
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Copiktra
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Copiktra και ποια είναι η χρήση του

Το Copiktra είναι αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ντουβελισίμπη. Δρα αναστέλλοντας τη δράση των ενζύμων τα οποία είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη και την επιβίωση των Β λεμφοκυττάρων (τύπος λευκών αιμοσφαιρίων). Τα ένζυμα αυτά είναι υπερδραστήρια σε ορισμένα καρκινικά λευκά αιμοσφαίρια και το Copiktra, αναστέλλοντας τη δράση τους, μπορεί να θανατώσει και να μειώσει τον αριθμό των καρκινικών Β λεμφοκυττάρων.

Το Copiktra χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των καρκίνων των Β λεμφοκυττάρων που ονομάζονται

- χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ή μικροκυτταρικό λεμφοκυτταρικό λέμφωμα)
- οξώδες λέμφωμα.

Στις εν λόγω νόσους τα Β λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται πολύ γρήγορα και έχουν μεγάλη διάρκεια ζωής, με αποτέλεσμα να υπάρχει υπερβολικά μεγάλος αριθμός αυτών στο αίμα ή στους λεμφαδένες. Το Copiktra χρησιμοποιείται όταν στους ασθενείς έχουν προηγουμένως χορηγηθεί τουλάχιστον 2 άλλες θεραπείες οι οποίες δεν ήταν αποτελεσματικές ή δεν είναι πλέον αποτελεσματικές.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Copiktra

Μην πάρετε το Copiktra

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ντουβελισίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Copiktra.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Coriktra,

- αν έχετε λοίμωξη. Αυτή πρέπει να αντιμετωπιστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας σας με Coriktra.
- εάν έχετε εντερικά προβλήματα
- εάν πάσχετε από πνευμονικά ή αναπνευστικά προβλήματα.

Λοιμώξεις

Οι λοιμώξεις είναι συχνές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Coriktra και μπορεί να είναι σοβαρές και να οδηγήσουν σε θάνατο. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας σε περίπτωση που εμφανίσετε πυρετό, ρίγη ή οποιοδήποτε άλλο σημείο λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Coriktra. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα άλλο φάρμακο για όσο διάστημα παίρνετε το Coriktra, για την πρόληψη ορισμένων τύπων λοίμωξης.

Διάρροια ή φλεγμονή του εντέρου

Η διάρροια ή η φλεγμονή του εντέρου (κολίτιδα) είναι συχνή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Coriktra και μπορεί να είναι σοβαρή και να οδηγήσει σε θάνατο. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν εμφανίσετε νέα ή επιδεινούμενη διάρροια, αν αποβάλλετε βλέννα ή αίμα κατά την κένωση ή αν εμφανίσετε σοβαρό κοιλιακό άλγος (στην περιοχή του στομάχου). Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας πρέπει να σας συνταγογραφήσει φάρμακα που θα βοηθήσουν στην αντιμετώπιση της διάρροιας και να σας παρακολουθεί τουλάχιστον σε εβδομαδιαία βάση. Αν η διάρροιά σας είναι σοβαρή ή τα αντιδιαρροϊκά φάρμακα δεν είναι αποτελεσματικά, μπορεί να χρειάζεστε θεραπεία με στεροειδή.

Δερματικές αντιδράσεις

Το Coriktra μπορεί να προκαλέσει εξανθήματα και άλλες δερματικές αντιδράσεις που μπορεί να είναι σοβαρές και να οδηγήσουν σε θάνατο. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν εμφανίσετε νέο ή επιδεινούμενο εξάνθημα ή άλλες δερματικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Coriktra, όπου περιλαμβάνονται:

- επώδυνες πληγές ή έλκη στο δέρμα, τα χείλη ή μέσα στο στόμα
- σοβαρό εξάνθημα με φλύκταινες ή αποφολιδωμένο δέρμα
- εξάνθημα με κνησμό
- εξάνθημα με πυρετό

Ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να σας συνταγογραφήσει φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των στεροειδών, για τη θεραπεία του δερματικού εξανθήματος ή άλλων δερματικών αντιδράσεων.

Φλεγμονή στους πνεύμονες

Το Coriktra μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή στους πνεύμονες που μπορεί να είναι σοβαρή και να οδηγήσει σε θάνατο. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν εμφανίσετε νέο ή επιδεινούμενο βήχα ή δυσκολία στην αναπνοή. Αν έχετε αναπνευστικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει εξετάσεις για να ελέγξει τους πνεύμονές σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει θεραπεία με στεροειδή, αν αναπτύξετε φλεγμονή στους πνεύμονες που δεν οφείλεται σε λοίμωξη.

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Το Coriktra μπορεί να ευθύνεται για την εμφάνιση μη φυσιολογικών τιμών στις εξετάσεις αίματος για το ήπαρ. Ο γιατρός σας θα ελέγχει για τυχόν ηπατικά προβλήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Coriktra. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν εμφανίσετε συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων, ιδίως κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού τμήματος των ματιών (ίκτερος), κοιλιακό άλγος, μώλωπες ή αιμορραγία ευκολότερα από ό,τι συνήθως.

Εξετάσεις αίματος

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Coriktra μπορεί να εμφανίσουν χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία) και μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία). Αμφότερες μπορεί να είναι σοβαρές. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά τις εξετάσεις αίματός σας.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν εμφανίσετε πυρετό ή οποιοδήποτε σημείο λοίμωξης, αν νιώθετε κόπωση ή ζάλη ή αν έχετε πονοκέφαλο.

Αν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Copiktra, εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις προαναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας ενδέχεται να διακόψει τη θεραπεία, να αλλάξει τη δόση σας του Copiktra ή να σας σταματήσει οριστικά τη θεραπεία με το Copiktra.

Παιδιά και έφηβοι

Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Copiktra

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει επειδή το Copiktra μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων, ενώ κάποια άλλα φάρμακα μπορεί να έχουν επίδραση στο τρόπο δράσης του Copiktra.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- **αλφαιντανίλη, φαιντανύλη, μεθαδόνη, βουπρενορφίνη/ναλοξόνη**, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από τον πόνο
- **αλφουζοσίνη**, φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διογκωμένου προστατικού αδένος
- **αμιοδαρόνη, βεπριδύλη, δισοπυραμίδη, λιδοκαΐνη, κινιδίνη**, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων
- **αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη**, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης και των καρδιακών προβλημάτων
- **αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, εφαβιρένζη, ετραβιρίνη, φουσαμπρεναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφίναβιρ, ριτοναβίρη, σακουνάβιρ**, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV
- **απρεπιτάντη**, φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για την πρόληψη του εμέτου
- **μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη**, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C
- **βοσεντάνη**, φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης, μια πνευμονική πάθηση που καθιστά δύσκολη την αναπνοή
- **βουδεσονίδη, φλουτικαζόνη**, στεροειδή φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του αλλεργικού συναχίου και του άσθματος και **σαλμετερόλη**, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άσθματος
- **βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, ζολπιδέμη**, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαταραχών του νευρικού συστήματος
- **καρβαμαζεπίνη, μεφεντοΐνη, φαιντοΐνη**, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη επιληπτικών κρίσεων
- **κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους**, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση
- **σιπροφλοξασίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, ναφκιλλίνη, τελιθρομυκίνη**, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων
- **σισαπρίδη**, φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων στομαχικών προβλημάτων
- **κολχικίνη**, φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας
- **κονιβαπτάνη**, φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων
- **δαβιγατράνη, βαρφαρίνη**, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη των θρόμβων στο αίμα
- **δασατινίμη, ιματινίμη, νιλοτινίμη, πακλιταξέλη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη**, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου

- **διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη**, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ημικρανίας
- **φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποζακοναζόλη, βορικοναζόλη**, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων
- **μιδαζολάμη, τριαζολάμη**, όταν λαμβάνονται από το στόμα για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε ή για την αντιμετώπιση του άγχους
- **μοδαφινίλη**, φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπερβολικής υπνηλίας
- **από του στόματος χορηγούμενα ή εμφυτεύσιμα ορμονικά αντισυλληπτικά**, τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της εγκυμοσύνης
- **πιμοζίδη**, φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μη φυσιολογικών σκέψεων ή συναισθημάτων
- **Κουετιαπίνη**, φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής
- **ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη**, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, όπως η φυματίωση
- **σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη**, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ανικανότητας και της πνευμονικής υπέρτασης, μια πνευμονική πάθηση που καθιστά δύσκολη την αναπνοή
- **«στατίνες» όπως ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη**, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης
- **βαλσαμόχορτο (St John's wort) (*Hypericum perforatum*)**, φυτική θεραπεία για την κατάθλιψη και το άγχος
- **τραζοδόνη**, φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης

Το Copiktra με τροφή και ποτό

Αποφύγετε τη λήψη χυμού γκρέιπφρουτ. Ο χυμός γκρέιπφρουτ μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης του Copiktra.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο. Πριν από τη λήψη του Copiktra, πρέπει να διενεργείται τεστ εγκυμοσύνης.

Η χρήση του Copiktra πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Copiktra, ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Copiktra εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Copiktra και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης.

Αντισύλληψη

Χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη, με τουλάχιστον δύο αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Copiktra.

Αντισυλληπτικά χάπια

Δεν είναι γνωστό αν το Copiktra μειώνει την αποτελεσματικότητα του αντισυλληπτικού χαπιού. Αν παίρνετε αντισυλληπτικό χάπι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Copiktra πρέπει να χρησιμοποιείτε και μέθοδο αντισύλληψης φραγμού (όπως προφυλακτικό). Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Copiktra δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Copiktra

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Η συνιστώμενη δόση του Copiktra είναι 25 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα. Ωστόσο, ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση σας του Copiktra ή να σας ζητήσει να διακόψετε τη λήψη του Copiktra αν εμφανίσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Μην αλλάξετε τη δόση σας ή μην σταματήσετε να παίρνετε το Copiktra χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας.

Τα καψάκια Copiktra καταπίνονται ολόκληρα.

Μην ανοίγετε, μην συνθλίβετε ή μη μασάτε τα καψάκια. Το Copiktra μπορεί να λαμβάνεται με τροφή ή μεταξύ γευμάτων. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φροντιστή σας εάν έχετε πρόβλημα να καταπιείτε τα καψάκια.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Copiktra από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Copiktra, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου. Πάρτε μαζί σας το φάρμακο και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Copiktra

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε κάποια δόση Copiktra. Αν παραλείψετε κάποια δόση Copiktra για λιγότερο από 6 ώρες, πάρτε τη δόση που παραλείψατε αμέσως και συνεχίστε με την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα. Εάν παραλείψετε μια δόση για περισσότερο από 6 ώρες, περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το καψάκιο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Copiktra

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν δεν σας πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.

Αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- Πυρετό, ρίγη, ή άλλα σημεία λοίμωξης
- Νέα ή επιδεινούμενη διάρροια, κόπρανα με βλέννα ή αίμα, ή σοβαρό κοιλιακό άλγος (στην περιοχή του στομάχου)
- Νέο ή επιδεινούμενο δερματικό εξάνθημα, ή άλλες δερματικές αντιδράσεις όπως
 - ο επώδυνες πληγές ή έλκη στο δέρμα, τα χείλη ή μέσα στο στόμα
 - ο σοβαρό εξάνθημα με φλύκταινες ή αποφολιδωμένο δέρμα
 - ο εξάνθημα με κνησμό και/ή πυρετό
- Νέο ή επιδεινούμενο βήχα ή δυσκολία στην αναπνοή

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Λοιμώξεις της ανώτερης και κατώτερης αναπνευστικής οδού, λοίμωξη στους πνεύμονες (πνευμονία)

- Μείωση του αριθμού ορισμένων τύπων λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία)
- Μείωση του αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- Μείωση των κυττάρων του αίματος που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος (θρομβοκυτταροπενία)
- Μειωμένη όρεξη
- Κεφαλαλγία
- Δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)
- Βήχας
- Φλεγμονή του εντέρου (κολίτιδα), διάρροια (υδαρή, χαλαρά ή μαλακά κόπρανα), έμετος, ναυτία, στομαχικός πόνος
- Δυσκολία κένωσης (δυσκοιλιότητα)
- Δερματικό εξάνθημα ορισμένες φορές με φλύκταινες
- Πόνος στους μύες, τα οστά (μυοσκελετικό άλγος) και τις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- Πυρετός
- Αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας
- Αυξημένα επίπεδα μιας ειδικής πρωτεΐνης στο αίμα η οποία μετράει τη λειτουργία του παγκρέατος
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα στις εξετάσεις αίματος

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Η λοίμωξη μπορεί να επεκταθεί στα ζωτικά όργανα προκαλώντας μη φυσιολογική λειτουργία των οργάνων (σήψη)
- Φλεγμονή στους πνεύμονες (πνευμονίτιδα, χαρακτηριζόμενη από βήχα και δυσκολία στην αναπνοή)

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- Σοβαρή και ενδεχομένως θανατηφόρα αποφολίδωση του δέρματος (τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, φαρμακευτικό εξάνθημα με αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινοφιλία) και συμπτώματα που επηρεάζουν ολόκληρο το σώμα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [προσάρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Copiktra

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο εξωτερικό κουτί και στη συσκευασία κυψέλης μετά τη λέξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για προστασία από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Copiktra

- Η δραστική ουσία είναι η ντουβελισίμπη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 15 mg ή 25 mg ντουβελισίμπης (μονοϋδρικής).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Περιεχόμενο καψακίου: κolloειδές διοξείδιο του πυριτίου, κροσποβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη.
Επικάλυψη καψακίου: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171), κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E 172).
Μαύρο μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας, μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172), προπυλενογλυκόλη, υδροξείδιο του αμμωνίου

Εμφάνιση του Copiktra και περιεχόμενα της συσκευασίας

Copiktra 15 mg σκληρά καψάκια

- Αδιαφανές ροζ καψάκιο με τυπωμένη την ένδειξη «dun 15 mg» στο σώμα με μαύρο μελάνι.
- Μέγεθος συσκευασίας: Κουτί 28 ημερών που περιέχει 56 καψάκια (2 κυψέλες με 28 καψάκια έκαστη).

Copiktra 25 mg σκληρά καψάκια

- Αδιαφανές καψάκιο με λευκό έως υπόλευκο σώμα και πορτοκαλί καπάκι με τυπωμένη την ένδειξη «dun 25 mg» στο σώμα με μαύρο μελάνι.
- Μέγεθος συσκευασίας: Κουτί 28 ημερών που περιέχει 56 καψάκια (2 κυψέλες με 28 καψάκια έκαστη).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

Millmount Healthcare Limited (δραστηριοποιείται ως PCI Pharma Services)
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Ιρλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.