МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006862-190321
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Копиктра

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Копиктра.

Международное непатентованное или группировочное наименование: дувелисиб.

Лекарственная форма: капсулы.

Состав

1 капсула 15 мг содержит:

действующее вещество: дувелисиб (в пересчете на безводное вещество) – 15,00 мг; *вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая (Avicel® PH-200 или аналогичный), кросповидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный;

капсула желатиновая размера № 2:

крышечка и корпус капсулы: титана диоксид, краситель железа оксид красный (E172), желатин;

чернила для маркировки: Опакод черный S-1-17822: шеллаковая глазурь, краситель железа оксид черный, пропиленгликоль, 28 % аммония гидроксид; *Опакод черный S-1-17823*: шеллаковая глазурь, краситель железа оксид черный, пропиленгликоль, 28 % аммония гидроксид.

1 капсула 25 мг содержит:

действующее вещество: дувелисиб (в пересчете на безводное вещество) – 25,00 мг; *вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая (Avicel® PH-200 или аналогичный), кросповидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный;

капсула желатиновая размера № 2:

крышечка капсулы: титана диоксид, краситель железа оксид красный (E172), желатин; *корпус капсулы:* титана диоксид, желатин;

чернила для маркировки: Опакод черный S-1-17822: шеллаковая глазурь, краситель железа оксид черный, пропиленгликоль, 28 % аммония гидроксид; *Опакод черный S-1-17823*: шеллаковая глазурь, краситель железа оксид черный, пропиленгликоль, 28 % аммония гидроксид.

Описание

Капсулы 15 мг: непрозрачные твердые желатиновые капсулы размера № 2 розового цвета, состоящие из корпуса с маркировкой черными чернилами «duv 15 mg» и крышечки. Содержимое капсулы – порошок от белого до почти белого цвета.

Капсулы 25 мг: непрозрачные твердые желатиновые капсулы размера № 2, состоящие из корпуса от белого до почти белого цвета с маркировкой черными чернилами «duv 25 mg» и крышечки оранжево-красного цвета. Содержимое капсулы – порошок от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеинкиназы ингибитор.

Код АТХ: не присвоен.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Дувелисиб представляет собой ингибитор фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K) с ингибирующей активностью преимущественно в отношении PI3K-δ и PI3K-γ изоформ, экспрессируемых в нормальных и злокачественных В-клетках. Дувелисиб вызывал ингибирование роста и снижение жизнеспособности клеточных линий, полученных из злокачественных В-клеток, и в первичных опухолевых клетках хронического лимфоцитарного лейкоза. Дувелисиб ингибирует несколько ключевых клеточных сигнальных путей, включая передачу сигналов В-клеточным рецептором и CXCR12-опосредованный хемотаксис злокачественных В-клеток.

Кроме того, дувелисиб ингибирует CXCL12-индуцированную миграцию Т-клеток и М-КСФ (колониестимулирующий фактор) и ИЛ-4 (интерлейкин) управляемую поляризацию М2 макрофагов.

В рекомендуемой дозе 25 мг 2 раза в сутки у пациентов, получавших дувелисиб, наблюдалось снижение содержания фосфорилированной протеинкиназы В, являющейся маркером ингибирования PI3K в нисходящих сигнальных путях.

Электрофизиология сердца

Влияние многократного приема дувелисиба в дозировке 25 мг и 75 мг 2 раза в день на интервал *QTc* оценивали у пациентов, получавших ранее терапию по поводу злокачественных заболеваний крови. Удлинения интервала QTc > 20 мс не наблюдалось.

Фармакокинетика

Экспозиция дувелисиба увеличивалась пропорционально дозировке в диапазоне от 8 мг до 75 мг 2 раза в день (от 0,3 до 3 от рекомендуемой дозировки).

После введения дувелисиба в дозе 25 мг 2 раза в день средняя геометрическая величина (CV%) максимальной концентрации (C_{max}) в равновесном состоянии составляла 1,5 (64 %) мкг/мл, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) = 7,9 (77 %) мкг*ч/мл.

Абсорбция

Абсолютная биодоступность дувелисиба после однократного перорального приема у здоровых добровольцев в дозировке 25 мг составила 42 %. У пациентов медиана времени достижения C_{max} (T_{max}) составила 1-2 ч.

Влияние приема пищи на фармакокинетику препарата

Дувелисиб можно применять независимо от приема пищи. Однократный прием дувелисиба одновременно с богатой жирами пищей (приблизительно 50 % от общего потребления калорий) приводил к снижению C_{max} приблизительно на 37 % и к снижению AUC приблизительно на 6 % по сравнению с приемом натощак.

Распределение

98 % дувесилиба связывается с белками плазмы крови независимо от концентрации. Среднее соотношение кровь/плазма составляет 0,5. Средняя геометрическая (CV%) величина кажущегося объема распределения в равновесном состоянии (Vss/F) составляет 28,5 л (62 %). *In vitro* показано, что дувелисиб является субстратом P-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (Breast Cancer Resistance Protein – BCRP).

Метаболизм

Дувелисиб метаболизируется преимущественно изоформой CYP3A4 цитохрома P450.

Выведение

Средняя геометрическая величина (CV%) системного клиренса в равновесном состоянии составляет 4,2 л/ч (56 %) у пациентов с лимфомой и лейкозом. Средняя геометрическая величина (CV%) конечного периода полувыведения ($T_{1/2}$) дувелисиба составляет 4,7 ч (57 %).

После перорального приема однократной дозы 25 мг меченного радиоактивным изотопом дувелисиба, 79 % радиоактивных веществ выводилось с калом (11 % в неизмененном виде) и 14 % почками (<1 % в неизмененном виде).

Особые популяции пациентов

Возраст (от 18 до 90 лет), пол, раса, почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) от 23 до 80 мл/мин), печеночная недостаточность (класс A, B и C по шкале Чайлд-Пью) и масса тела (от 40 до 154 кг) не оказывали клинически значимого влияния на экспозицию дувелисиба.

Исследования взаимодействия с лекарственными средствами

Мощные и умеренные ингибиторы изофермента CYP3A

Одновременный пероральный прием с мощным ингибитором изофермента CYP3A кетоконазола (в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 5 дней) с однократной дозой 10 мг дувелисиба у здоровых добровольцев (n = 16) повышал C_{max} дувелисиба в 1,7 раз и AUC в

4 раза. Фармакокинетическое моделирование, основанное на физиологии, показало, что при применении дувелисиба одновременно с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кетоконазол (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), наблюдается повышение экспозиции дувелисиба в равновесном состоянии приблизительно в 2 раза. Фармакокинетические моделирование и симуляция, основанные на физиологии, показали, что одновременно применяемые слабые или умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 не оказывали влияния на экспозицию дувелисиба.

Мощные и умеренные индукторы изофермента CYP3A4

Одновременный прием рифампицина, мощного индуктора изофермента CYP3A, в дозе 600 мг 1 раз в день в течение 7 дней с однократной пероральной дозой 25 мг дувелисиба у здоровых добровольцев (N = 13) снижало C_{max} дувелисиб на 66 % и AUC на 82 %.

Влияние умеренной индукции изофермента CYP3A4 не изучалось (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Субстраты изофермента CYP3A4

Многократный прием дувелисиба в дозе 25 мг 2 раза в день в течение 5 дней одновременно с однократным пероральным приемом 2 мг мидазолама, чувствительного субстрата изофермента CYP3A4, у здоровых добровольцев (N = 14), повышало AUC мидазолама в 4,3 раза и C_{max} в 2,2 раза (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Исследования in vitro

Дувелисиб является субстратом P-gp и BCRP. Дувелисиб не ингибирует транспортеры органических анионов и катионов OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, а также BCRP и P-gp.

Показания к применению

Препарат Копиктра показан для лечения взрослых пациентов при рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфоме (ФЛ) после, по крайней мере, двух предшествующих режимов системной терапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к дувелисибу или к любому из вспомогательных компонентов препарата;
- тяжелые и жизнеугрожающие инфекции;
- цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция (с клинической картиной и бессимптомная виремия);
- пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*;

- нарушение функции печени (повышение активности печеночных трансаминаз в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН));
- пневмонит неинфекционного генеза;
- диарея легкой или умеренной тяжести (частота стула до 6 раз в сутки), резистентная к терапии противодиарейными средствами;
- тяжелая диарея (частота стула более 6 раз в сутки);
- нейтропения (абсолютное число нейтрофилов (АЧН) менее $0,5*10^9$/л);
- жизнеугрожающая тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $25*10^9$/л);
- тяжелая тромбоцитопения, сопровождающаяся кровотечением средней степени тяжести;
- одновременное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A;
- беременность и период грудного вскармливания;
- дети и подростки младше 18 лет (ввиду недостаточности данных о безопасности и эффективности).

С осторожностью

- Инфекции;
- диарея легкой или умеренной тяжести, отвечающая на терапию противодиарейными средствами;
- бессимптомный колит легкой степени тяжести;
- нарушение функции печени (повышение активности печеночных трансаминаз менее, чем в 5 раз ВГН);
- нейтропения (АЧН $0,5-1,0*10^9$/л);
- тяжелая тромобоцитопения, сопровождающаяся кровотечением легкой степени тяжести;
- одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение дувелисиба противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания (см. раздел «Противопоказания»). Женщины и девушки с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции.

Беременность

На основании данных исследований, проведенных на животных, и механизма действия дувелисиба установлено, что при приеме беременными женщинами он может оказывать вредоносное воздействие на плод.

Опыт применения препарата во время беременности отсутствует. В исследованиях

репродуктивной токсичности введение дувелисиба беременным крысам и кроликам в период органогенеза в дозировках приблизительно в 10 и 39 раз выше максимальной рекомендуемой дозы для человека (25 мг 2 раза в сутки) приводило к нежелательным исходам, связанным с развитием плода, включая эмбриофетальную смертность (резорбции, постимплантационные потери и уменьшение числа жизнеспособных плодов), изменения в процессе роста (низкая масса плода) и аномалии строения (пороки развития).

Расчетный риск пороков развития и самопроизвольного аборта в популяции неизвестен.

Период грудного вскармливания

Неизвестно выделяется ли дувелисиб и/или его метаболиты с грудным молоком, отсутствует информация о его влиянии на грудных детей и продукцию молока. Вследствие потенциальных серьезных нежелательных реакций у грудных детей, вызванных применением дувелисиба кормящими матерями, необходимо прекратить грудное вскармливание во время приема препарата и в течение 1 месяца после приема последней дозы.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи. Капсулы необходимо проглатывать целиком. Капсулы запрещено открывать, разламывать или жевать.

В случае пропуска приема препарата, если с момента пропуска прошло менее 6 ч, то следует незамедлительно принять необходимую дозу препарата Копиктра. Если с момента пропуска препарата прошло более 6 ч, следует подождать и принять следующую дозу препарата Копиктра согласно рекомендованному режиму дозирования.

Рекомендуемая доза препарата Копиктра – 25 мг 2 раза в сутки.

Цикл терапии составляет 28 дней.

Профилактика инфекций, вызываемых Pneumocystis jirovecii

Во время лечения препаратом Копиктра следует проводить профилактику инфекций, вызываемых *Pneumocystis jirovecii*. После завершения лечения препаратом эту профилактику необходимо продолжать до достижения абсолютного количества CD4+ Т-лимфоцитов более 200 клеток/мкл.

В случае подозрений на инфекцию *Pneumocystis jirovecii* любой степени тяжести, лечение препаратом необходимо приостановить. Если инфекция подтверждена, лечение также необходимо прекратить.

Во время лечения препаратом Копиктра целесообразно рассмотреть возможность профилактического применения противовирусных препаратов с целью предупреждения развития ЦМВ-инфекции, включая ее реактивацию.

Коррекция дозы при развитии нежелательных реакций

Необходимые меры по коррекции лечения препаратом Копиктра в случае возникновения явлений токсичности приведены в таблице 1.

Таблица 1. Коррекция дозы препарата Копиктра при развитии нежелательных реакций

Нежелательная реакция	Степень тяжести нежелательной реакции	Меры по коррекции дозы
Негематологические нежелательные реакции		
Инфекции	Инфекции 3 степени тяжести или выше	• Приостановить лечение препаратом Копиктра до разрешения инфекции. • Возобновить лечение в той же или сниженной дозе (см. Таблицу 2).
	Клиническая картина ЦМВ-инфекции или виремия (положительная полимеразная цепная реакция (ПЦР) или антигенный тест)	• Приостановить лечение препаратом до разрешения инфекции. • Возобновить лечение в той же или сниженной дозе (см. Таблицу 2). • Если лечение препаратом возобновлено, пациентов следует как минимум ежемесячно обследовать на предмет реактивации ЦМВ (ПЦР или антигенный тест).
	Профилактика *Pneumocystis jirovecii*	• В случае подозрений на инфекцию *Pneumocystis jirovecii*, лечение препаратом необходимо приостановить. • Если инфекция *Pneumocystis jirovecii* подтверждена, лечение необходимо прекратить.
Неинфекционная диарея или колит	Диарея легкой и умеренной степени тяжести (1-2 степени, частота стула до 6 раз в сутки), отвечающая на терапию противодиарейными средствами или Бессимптомный колит легкой степени тяжести (1 степени)	• Коррекции дозы не требуется. • Начать симптоматическую терапию противодиарейными средствами. • Как минимум еженедельное наблюдение за пациентом до разрешения диареи или колита.
	Диарея легкой и умеренной степени тяжести (1-2 степени, частота стула до 6 раз в сутки), резистентная к терапии противодиарейными средствами	• Приостановить лечение препаратом до разрешения симптомов. • Начать симптоматическую терапию глюкокортикостероидами, действующими в кишечнике, (например, будесонид).

		• Как минимум еженедельное наблюдение за пациентом до исчезновения симптомов. • Возобновить лечение в сниженной дозе (см. Таблицу 2).
	Боль в животе, стул со слизью или кровью, изменение ритма дефекации, перитонеальные симптомы или Тяжелая диарея (3 степени, частота стула более 6 раз в сутки)	• Приостановить лечение препаратом до разрешения симптомов. • Начать симптоматическую терапию глюкокортикостероидами, действующими в кишечнике, (например, будесонид) или глюкокортикостероидами для системного применения. • Как минимум еженедельное наблюдение за пациентом до разрешения симптомов. • Возобновить лечение в сниженной дозе (см. Таблицу 2). • В случае рецидивирующей диареи 3 степени тяжести или рецидивирующего колита любой тяжести, лечение препаратом Копиктра следует прекратить.
	Жизнеугрожающее состояние	• Лечение препаратом Копиктра следует прекратить.
Кожные реакции	1-2 степени тяжести	• Коррекции дозы не требуется. • Начать симптоматическую терапию эмолентами, антигистаминными средствами (при зуде) или глюкокортикостероидами для местного применения. • Тщательное наблюдение за состоянием пациента.
	3-й степени	• Приостановить лечение препаратом до разрешения симптомов. • Начать симптоматическую терапию эмолентами, антигистаминными средствами (при зуде) или глюкокортикостероидами для местного применения. • Как минимум еженедельное

		наблюдение за состоянием пациента до разрешения симптомов. • Возобновить лечение в сниженной дозе (см. Таблицу 2). • Если тяжелые кожные реакции не регрессируют, ухудшаются или рецидивируют, следует прекратить лечение препаратом Копиктра.
	Жизнеугрожающие реакции	• Лечение препаратом Копиктра следует прекратить.
	Синдром Стивенса-Джонса, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) любой степени тяжести	• Лечение препаратом Копиктра следует прекратить.
Пневмонит неинфекционного генеза	Пневмонит средней тяжести (2 степени) с клиническими симптомами	• Приостановить лечение препаратом. • Начать лечение кортикостероидами для системного применения. • Если тяжесть пневмонита снижается до легкой или наступает выздоровление, лечение препаратом может быть возобновлено в сниженной дозе (см. Таблицу 2). • Если неинфекционный пневмонит рецидивирует или не наблюдается ответа на терапию стероидами, лечение препаратом Копиктра следует прекратить.
	Тяжелый (3 степени) или жизнеугрожающий пневмонит	• Лечение препаратом Копиктра следует прекратить. • Начать лечение кортикостероидами для системного применения.
Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)	В 3-5 раз выше ВГН (средняя, 2 степень тяжести)	• Продолжать лечение препаратом без коррекции дозы. • Мониторинг активности АСТ, АЛТ как минимум еженедельно до снижения менее 3 ВГН.
	В 5-20 раз выше ВГН (тяжелая, 3 степень тяжести)	• Приостановить лечение препаратом, как минимум еженедельный мониторинг АСТ, АЛТ до снижения менее 3 ВГН.

		• Возобновить лечение в той же (как при первом эпизоде такого повышения АСТ, АЛТ) или сниженной дозе при последующих эпизодах (см. Таблицу 2).
	В 20 раз выше ВГН (жизнеугрожающее состояние, 4 степень тяжести)	• Лечение препаратом Копиктра следует прекратить.
Гематологические нежелательные реакции		
Нейтропения	АЧН 0,5-1,0*10^9/л	• Продолжать лечение препаратом без коррекции дозы. • Еженедельный мониторинг АНЧ.
	АЧН менее 0,5*10^9/л	• Приостановить лечение препаратом. • Мониторинг АЧН до повышения более 0,5*10^9/л. • Возобновить лечение в той же (как при первом эпизоде нейтропении) или сниженной дозе при последующих эпизодах (см. Таблицу 2).
Тромбоцитопения	Число тромбоцитов от 25 до 50*10^9/л (тяжелая, 3 степень тяжести) с кровотечением легкой степени тяжести (1 степень тяжести)	• Коррекции дозы не требуется. • Как минимум еженедельный мониторинг количества тромбоцитов.
	Число тромбоцитов от 25 до 50*10^9/л (тяжелая, 3 степень тяжести) с кровотечением средней степени тяжести (2 степень тяжести) или Число тромбоцитов менее 25*10^9/л (жизнеугрожающее состояние, 4 степень тяжести)	• Приостановить лечение препаратом. • Мониторинг числа тромбоцитов до повышения ≥25*10^9/л и прекращения кровотечения (если применимо). • Возобновить лечение в той же (как при первом эпизоде тромбоцитопении) или сниженной дозе при последующих эпизодах (см. Таблицу 2).

Рекомендуемая схема коррекции дозы препарата Копиктра приведена в таблице 2.

Таблица 2. Схема коррекции дозы

Начальная доза	25 мг 2 раза в сутки
Сниженная доза	15 мг 2 раза в сутки
Последующая коррекция дозы	Прекратить лечение препаратом, если пациент плохо переносит прием препарата по 15 мг 2 раза в сутки.

В случае одновременного применения с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол) дозу препарата Копиктра следует снизить до 15 мг 2 раза в сутки

(см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты детского возраста младше 18 лет: безопасность и эффективность применения препарата Копиктра у детей не установлены. Клинические исследования препарата в детской популяции не проводились.

Пожилые пациенты старше 65 лет

Клинические исследования препарата Копиктра включали 270 пациентов (61 %) старше 65 лет и 104 пациента (24 %) старше 75 лет. Не наблюдалось значимых различий в эффективности и безопасности в возрастных группах пациентов моложе 65 лет и старше 65 лет.

Побочное действие

В клинических исследованиях препарата Копиктра наблюдались следующие основные связанные с препаратом нежелательные реакции: инфекции, диарея или колит, кожные реакции, пневмонит, гепатотоксичность, нейтропения (см. раздел «Особые указания»).

Поскольку клинические исследования лекарственного средства проводятся в условиях с высокой вариабельностью, наблюдаемая в них частота нежелательный реакций, не может напрямую сравниваться с таковой в клинических исследованиях другого лекарственного средства и может не отражать частоты нежелательных реакций, наблюдаемые в реальной клиническое практике.

Данные, представленные ниже, отражают экспозицию препарата Копиктра в двух не сравнительных открытых клинических исследованиях: одно открытое расширенное исследование и одно рандомизированное открытое с активным контролем.

В обоих клинических исследованиях приняли участия 442 пациента, ранее получавшие терапию по поводу злокачественных заболеваний крови (69 % - пациенты с хроническим лимфоцитарным лейкозом и лимфомой из малых лимфоцитов (ХЛЛ/ЛМЛ), 22 % - с фолликулярной лимфомой (ФЛ). Пациенты принимали препарат Копиктра 25 мг 2 раза в сутки до наступления неприемлемых токсических эффектов или прогрессирования заболевания. Медиана длительности экспозиции составила 9 месяцев (0,1-53 месяца), у 36 % пациентов (160 из 442 пациентов) длительность экспозиции составила как минимум 12 месяцев.

Медиана возраста пациентов (n=442) составила 67 лет (30-90 лет), среди них – 65 % пациентов мужского пола, 92 % - европеоидной расы, у 93 % пациентов показатель общего состояния по шкале Восточной объединённой онкологической группы (ECOG) составил 0-1.

Медиана предшествующих линий терапии составляла 2. Условиями клинического исследования было предусмотрено включение пациентов с активностью печеночных

трансаминаз ≤ 3 верхней границы нормы (ВГН), общего билирубина ≤ 1,5 ВГН и сывороточного креатинина ≤ 1,5 ВГН. Пациенты, получавшие терапию ингибиторами PI3K в течение 4 недель, в исследование не включались.

В течение 30 дней после приема последней дозы нежелательные реакции с летальным исходом наблюдались у 36 пациентов (8 %), получавших препарат Копиктра 25 мг 2 раза в сутки.

Серьезные нежелательные реакции отмечены у 289 пациентов (65 %). Наиболее частыми нежелательными реакциями являлись инфекции (31 %), диарея или колит (18 %), пневмония (17 %), сыпь (5 %) и пневмонит (5 %).

У 156 пациентов (35 %) нежелательные реакции приводили к прекращению лечения препаратом Копиктра.

Наиболее частыми причинами прекращения терапии были диарея или колит, инфекции и сыпь. 104 пациентам (24 %) вследствие нежелательных реакций была снижена доза препарата.

Наиболее частыми причинами снижения дозы являлись диарея или колит и повышение активности трансаминаз. Медиана времени до первой коррекции дозы или прекращения лечения составила 4 месяца (0,1-27 месяцев), у 75 % пациентов первая коррекция дозы или прекращение лечения состоялось в течение 7 месяцев.

В таблице 3 представлены наиболее частые нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших препарат Копиктра 25 мг 2 раза в сутки; в таблице 4 – отклонения лабораторных показателей, связанные с лечением. Наиболее частыми нежелательными реакциями (наблюдались у ≥ 20 % пациентов) являлись диарея или колит, нейтропения, сыпь, слабость, лихорадка, кашель, тошнота, инфекции верхних дыхательных путей, пневмония, мышечно-скелетная боль и анемия.

Таблица 3. Нежелательные реакции (с частотой ≥ 10 %), наблюдавшиеся у пациентов с В-клеточными опухолями и получавших лечение препаратом Копиктра

Нежелательные реакции	Копиктра 25 мг 2 раза в сутки (n=442)	
	Любой степени тяжести N (%)	Тяжелой степени и выше N (%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Нейтропения[1]	151 (34)	132 (30)
Анемия[1]	90 (20)	48 (11)
Тромбоцитопения[1]	74 (17)	46 (10)
Нарушения со стороны желудочно-		

кишечного тракта		
Диарея или колит[1, 2]	222 (50)	101 (23)
Тошнота[1]	104 (24)	4 (менее 1)
Боль в животе	78 (18)	9 (2)
Рвота	69 (16)	6 (1)
Мукозит	61 (14)	6 (1)
Запор	57 (13)	1 (менее 1)
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
Слабость[1]	126 (29)	22 (5)
Лихорадка	115 (26)	7 (2)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Повышение активности трансаминаз [1,3]	67 (15)	34 (8)
Инфекции и инвазии		
Инфекции верхних дыхательных путей[1]	94 (21)	2 (менее 1)
Пневмония[1,4]	91 (21)	67 (15)
Инфекции нижних дыхательных путей[1]	46 (10)	11 (3)
Нарушения метаболизма и питания		
Снижение аппетита	63 (14)	2 (менее 1)
Отек [1]	60 (14)	6 (1)
Гипокалиемия[1]	45 (10)	17 (4)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Мышечно-скелетная боль[1]	90 (20)	6 (1)
Боль в суставах	46 (10)	1 (менее 1)
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль[1]	55 (12)	1 (менее 1)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	111 (25)	2 (менее 1)
Кашель[1]	52 (12)	8 (2)
Одышка[1]		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Сыпь[1,5]	136 (31)	41 (9)

[1] Групповой термин, объединяющий несколько терминов предпочтительного употребления.

[2] Диарея или колит включают термины предпочтительного употребления: колит, энтероколит, микроскопический колит, язвенный колит, диарея, геморрагическая диарея.

[3] Повышение активности трансаминаз включает термины предпочтительного употребления: повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), гипертрансаминаземия, гепатоцеллюлярное повреждение, гепатотоксичность.

[4] Пневмония включает термины предпочтительного употребления: все термины предпочтительного употребления, содержащие слово «пневмония» за исключением «аспирационная пневмония»;

бронхопневмония, бронхолегочный аспергиллез.

[5] Сыпь включает термины предпочтительного употребления: дерматит (в том числе аллергический, эксфолиативный, периваскулярный), эритема (в том числе мультиформная), сыпь (в том числе эксфолиативную, эритематозную, фолликулярную, генерализованную, пятнистую и папулезную, зудящую, пустулезную), токсический эпидермальный некролиз и токсикодермия, лекарственную реакцию с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) , лекарственный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона.

Жизнеугрожающие нежелательные реакции наблюдались у ≥ 2 % пациентов, принимавших препарат Копиктра, и включали нейтропению (18 %), тромбоцитопению (6 %), сепсис (3 %), гипокалиемию и повышение липазы (по 2 %), пневмонию и пневмонит (по 2 %).

Таблица 4. Отклонения лабораторных показателей (с частотой ≥ 20 %), наблюдавшиеся у пациентов с В-клеточными опухолями и получавших лечение препаратом Копиктра

Лабораторный показатель [6]	Копиктра 25 мг 2 раза в сутки (n=442)	
	Любой степени тяжести N (%) [7]	Тяжелой степени и выше N (%) [7]
Отклонения в общем анализе крови		
Нейтропения	276 (63)	184 (42)
Анемия	198 (45)	66 (15)
Тромбоцитопения	170 (39)	65 (15)
Лимфоцитоз	132 (30)	92 (21)
Лейкопения	129 (29)	34 (8)
Лимфопения	90 (21)	39 (9)
Отклонения в биохимическом анализе крови		
Повышение АЛТ	177 (40)	34 (8)
Повышение АСТ	163 (37)	24 (6)
Повышение липазы	133 (36)	58 (16)
Гипофосфатемия	136 (31)	23 (5)
Повышение щелочной фосфатазы		
Повышение сывороточной амилазы	128 (29)	7 (2)
Гипонатриемия	101 (28)	16 (4)
Гиперкалиемия	116 (27)	30 (7)
Гипоальбуминемия	114 (26)	14 (3)
Повышение креатинина	111 (25)	7 (2)
Гипокальциемия	106 (24)	7 (2)
	100 (23)	12 (3)

[6] Включают вновь возникшие изменения лабораторных показателей, а также ухудшившиеся по сравнению с исходным значением.

[7] Проценты рассчитаны на основании числа пациентов, имеющих как минимум одну оценку лабораторных показателей после исходного значения; не все пациенты были доступны для оценки.

Жизнеугрожающие изменения лабораторных показателей развились у ≥ 2 % пациентов и включали нейтропению (24 %), тромбоцитопению (7 %), повышение липазы (4 %),

лимфоцитопению (3 %) и лейкопению (2 %).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Индукторы изофермента CYP3A

Одновременное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A снижает AUC дувелисиба (см. раздел «Фармакологические свойства»), в результате чего может снижаться эффективность препарата Копиктра. Противопоказано совместное применение препарата с мощными индукторами изофермента CYP3A.

Ингибиторы изофермента CYP3A

Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A увеличивает AUC дувелисиба (см. раздел «Фармакологические свойства»), в результате чего может увеличиваться риск токсичности препарата Копиктра. При совместном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 дозу препарата Копиктра следует снизить до 15 мг 2 раза в сутки (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Субстраты изофермента CYP3A

При одновременном применении препарата Копиктра повышается AUC чувствительных субстратов изофермента CYP3A4 (см. раздел «Фармакологические свойства»), что может увеличивать риск токсичности этих лекарственных средств. Следует рассмотреть снижение дозы лекарственных препаратов - чувствительных субстратов изофермента CYP3A4 и проводить мониторинг симптомов их токсичности.

Особые указания

Инфекции

Серьезные, включая летальные (у 18 из 442 пациентов; 4 %), инфекции наблюдались у 31 % пациентов, получавших лечение препаратом Копиктра 25 мг 2 раза в сутки (n=442). Наиболее частыми серьезными инфекциями были пневмония, сепсис и респираторные инфекции нижних дыхательных путей. Медиана времени до развития инфекции любой степени тяжести составляла 3 месяца (1 день-32 месяца), 75 % случаев инфекций развились в течение 6 месяцев.

Необходимо провести лечение инфекций до начала применения препарата Копиктра. Следует предупредить пациентов о необходимости сообщать о любых новых или ухудшении существующих симптомов инфекций. При инфекциях тяжелой степени и выше необходимо приостановить лечение препаратом до разрешения инфекции. Затем возобновить лечение в той же или сниженной дозе (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Серьезные, включая летальные, пневмонии, вызванные *Pneumocystis jirovecii,* наблюдались у 1 % пациентов, получавших лечение препаратом Копиктра. Во время лечения препаратом

Копиктра следует проводить профилактику пневмонии, вызываемой *Pneumocystis jirovecii*. После завершения лечения препаратом эту профилактику необходимо продолжать до повышения абсолютного количества CD4+ Т-лимфоцитов более 200 клеток/мкл. В случае подозрений на пневмонию, вызванную *Pneumocystis jirovecii,* любой тяжести, лечение препаратом необходимо приостановить. Если инфекция подтверждена, лечение необходимо прекратить.

ЦМВ-инфекция или ее реактивация наблюдались у 1 % пациентов, получавших лечение препаратом Копиктра. Также во время лечения препаратом Копиктра целесообразно рассмотреть возможность профилактического применения противовирусных препаратов с целью предупреждения ЦМВ-инфекции, включая ее реактивацию. При наличии клинической картины ЦМВ-инфекции или виремии следует приостановить лечение препаратом до разрешения инфекции или виремии. Если лечение препаратом возобновлено, следует возобновить лечение в той же или сниженной дозе и как минимум ежемесячно обследовать пациентов на предмет реактивации ЦМВ (ПЦР или антигенный тест) (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Диарея или колит

Серьезные, включая летальные (у 1 из 442 пациентов; менее 1 %), диарея или колиты наблюдались у 18 % пациентов, получавших лечение препаратом Копиктра 25 мг 2 раза в сутки (n=442). Медиана времени до развития диареи или колита любой степени тяжести составляла 4 месяца (1 день-33 месяца), 75 % случаев развились в течение 8 месяцев. Медиана продолжительности события составила 0,5 месяца (1 день-29 месяцев; 75-й перцентиль: 1 месяц).

Следует предупредить пациентов о необходимости сообщать о возникновении или ухудшении диареи. При неинфекционной диарее или колите необходимо следовать рекомендациям ниже:

При диарее легкой или средней степени тяжести (частота стула до 6 раз в сутки) или бессимптомном (легкой степени тяжести) колите следует начать терапию противодиарейными средствами, коррекции дозы препарата Копиктра не требуется. Необходимо как минимум еженедельное наблюдение за пациентом до разрешения диареи или колита. При диарее, резистентной к терапии противодиарейными средствами, следует приостановить лечение препаратом до разрешения симптомов и начать симптоматическую терапию глюкокортикостероидами, действующими в кишечнике, (например, будесонид). Необходимо как минимум еженедельное наблюдение за пациентом до разрешения симптомов. После разрешения диареи следует рассмотреть возможность возобновления приема препарата в сниженной дозе.

При боли в животе, стуле со слизью и кровью, изменении ритма дефекации, перитонеальных симптомах или тяжелой диарее (частота стула более 6 раз в сутки) следует приостановить лечение препаратом и начать симптоматическую терапию глюкокортикостероидами, действующими в кишечнике, (например, будесонид) или глюкокортикостероидами для системного применения. Следует провести обследование пациента, включая колоноскопию, с целью определения этиологии симптомов. Необходимо как минимум еженедельное наблюдение за пациентом. После разрешения диареи или колита следует возобновить прием препарата в сниженной дозе. При рецидивирующей тяжелой диарее или рецидивирующем колите любой степени тяжести лечение препаратом необходимо прекратить. Также необходимо прекратить прием препарата Копиктра при жизнеугрожающей диарее или колите (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Кожные реакции

Серьезные, включая летальные (у 2 из 442 пациентов; менее 1 %), кожные реакции наблюдались у 5 % пациентов, получавших лечение препаратом Копиктра 25 мг 2 раза в сутки (n=442). Летальные случаи включали лекарственную реакцию с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) и токсический эпидермальный некролиз. Медиана времени до развития кожной реакции любой степени тяжести составляла 3 месяца (1 день-29 месяцев, 75-й перцентиль: 6 месяцев) с медианой продолжительности события 1 месяц

(1 день-37 месяцев, 75-й перцентиль: 2 месяца).

Проявлениями серьезных кожных реакций были зуд, эритема и макулопапулезная сыпь. Менее частыми проявлениями были экзантема, десквамация, эритродерма, шелушение кожи, некроз кератиноцитов и папулезная сыпь. Следует предупредить пациентов о необходимости сообщать о любых новых или ухудшении существующих кожных реакций. Необходимо провести пересмотр сопутствующей терапии с исключением препаратов, потенциально связанных с развитием кожных реакций. При кожных реакциях легкой или средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется, следует начать симптоматическую терапию эмолентами, антигистаминными средствами (при зуде) или глюкокортикостероидами для местного применения и проводить тщательное наблюдение за состоянием пациента. При тяжелых кожных реакциях необходимо приостановить прием препарата Копиктра до разрешения симптомов и начать симптоматическую терапию глюкокортикостероидами (для системного или для местного применения) или антигистаминными средствами (при зуде). Необходимо как минимум еженедельное наблюдение за состоянием пациента до разрешения симптомов. После разрешения кожной

реакции следует возобновить прием препарата в сниженной дозе. Если тяжелая кожная реакция не регрессирует, ухудшается, рецидивирует или является жизнеугрожающей, лечение препаратом Копиктра следует прекратить. У пациентов с синдромом Стивенса-Джонсона, токсическим эпидермальным некролизом или лекарственной реакцией с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) любой степени тяжести лечение препаратом также необходимо прекратить (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пневмонит

Серьезные, включая летальные (у 1 из 442 пациентов; менее 1 %), пневмониты без явной инфекционной причины наблюдались у 5 % пациентов, получавших лечение препаратом Копиктра 25 мг 2 раза в сутки (n=442). Медиана времени до развития пневмонита любой степени тяжести составляла 4 месяца (9 дней-27 месяцев), 75 % случаев развилось в течение 9 месяцев. Медиана продолжительности события составила 1 месяц, 75 % случаев разрешались к 2 месяцам.

Лечение препаратом Копиктра следует приостановить у пациентов с новыми или прогрессирующими легочными симптомами, такими как кашель, одышка, гипоксия, интерстициальные инфильтраты при рентгенологическом обследовании или падение сатурации кислородом более чем на 5 %, а также следует провести оценку этиологии симптомов. У пациентов с инфекционным пневмонитом лечение препаратом Копиктра может быть возобновлено в прежней дозе после разрешения инфекции и легочных симптомов. При неинфекционном пневмоните средней степени тяжести необходимо начать терапию глюкокортикостероидами для системного применения и возобновить прием препарата Копиктра в сниженной дозе после выздоровления. При рецидивирующем или резистентном к терапии глюкокортикостероидами неинфекционном пневмоните лечение препаратом Копиктра следует прекратить. При тяжелом или жизнеугрожающем неинфекционном пневмоните необходимо прекратить лечение препаратом Копиктра и начать терапию глюкокортикостероидами для системного применения (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Гепатотоксичность

Повышение активности АЛТ и/или АСТ тяжелой или жизнеугрожающей степени развивалось, соответственно, у 8 и 2 % пациентов, получавших лечение препаратом Копиктра 25 мг 2 раза в сутки (n=442). У 2% пациентов наблюдалось повышение АЛТ и АСТ более чем в 3 ВГН и общего билирубина более чем в 2 ВГН. Медиана времени до развития повышения трансаминаз любой степени тяжести составляла 2 месяца (3 дня-26 месяцев), медиана продолжительности события 1 месяц (1 день-16 месяцев).

Необходимо мониторировать показатели функции печени во время лечения препаратом Копиктра. При повышении активности АЛТ, АСТ средней степени тяжести (3-5 ВГН) коррекция дозы препарата не требуется, следует мониторировать активность АСТ, АЛТ как минимум еженедельно до снижения менее чем 3 ВГН. При тяжелом повышении АЛТ, АСТ (5-20 ВГН) необходимо приостановить лечение и мониторировать активность АСТ, АЛТ как минимум еженедельно до снижения менее 3 ВГН. Затем возобновить прием препарата в той же (при первом эпизоде такого повышения АСТ, АЛТ) или сниженной дозе при последующих эпизодах. При жизнеугрожающем повышении АЛТ, АСТ (более 20 ВГН) необходимо прекратить лечение препаратом Копиктра (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нейтропения

Тяжелая или жизнеугрожающая нейтропения наблюдалась у 42 % пациентов, получавших лечение препаратом Копиктра 25 мг 2 раза в сутки (n=442), при этом жизнеугрожающая нейтропения наблюдалась у 24 % пациентов. Медиана времени до развития нейтропении тяжелой степени и выше составляла 2 месяца (3 дня-31 месяц), 75 % случаев наблюдались в течение 4 месяцев.

В течение первых 2 месяцев применения препарата Копиктра мониторинг числа нейтрофилов следует проводить как минимум каждые 2 недели; у пациентов с количеством нейтрофилов менее $1,0*10^9$/л (тяжелая или жизнеугрожающая степень нейтропении) – как минимум еженедельно. У пациентов с числом нейтрофилов менее $0,5*10^9$/л (жизнеугрожающая нейтропения) следует приостановить лечение препаратом. Мониторинг АЧН следует продолжать до повышения более $0,5*10^9$/л. Затем возобновить лечение в той же (как и при первом эпизоде нейтропении) или сниженной дозе при последующих эпизодах (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Эмбриофетальная токсичность

На основании данных исследований, проведенных у животных и механизма действия дувелисиба установлено, что при приеме беременными женщинами он может оказывать вредоносное воздействие плод. В исследованиях репродуктивной токсичности введение дувелисиба беременным крысам и кроликам в период органогенеза в дозах приблизительно в 10 и 39 раз выше максимальной рекомендуемой дозы для человека (25 мг 2 раза в сутки) приводило к нежелательным исходам, связанным с развитием плода, включая эмбриофетальную смертность (резорбции, постимплантационные потери и уменьшение числа жизнеспособных плодов), изменения в процессе роста (низкая масса плодов) и аномалиям строения (пороки развития). Беременные женщины должны быть предупреждены о потенциальном риске для плода. Женщины с сохраненным

репродуктивным потенциалом и мужчины, имеющие партнерш с сохраненным репродуктивным потенциалом, должны использовать эффективные методы контрацепции в течение всего периода лечения препаратом и как минимум в течение 1 месяца после приема последней дозы (см. раздел «Фармакологические свойства»). Перед началом применения препарата следует провести тест на беременность.

На основании данных исследований, проведенных на животных (исследование яичек), применение препарата Копиктра может снижать мужскую фертильность. Данные о влиянии препарата на фертильность человека отсутствуют.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований о влиянии дувелисиба на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось.

Форма выпуска

Капсулы 15 мг, 25 мг.

По 28 капсул в блистере из ПВХ/ПЭ/ПТФЭ/Алю.

По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в кармашке для блистера с защитой от вскрытия детьми. По 2 кармашка для блистера в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Капсулы 15 мг: 3 года.

Капсулы 25 мг: 5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Санофи Россия», Россия

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Производитель

«Каталент КТС, ЛЛС», 10245 Хикман Миллс Драйв, Канзас-Сити, Миссури 64137, США.

Первичная и вторичная (потребительская) упаковка

«АндерсонБрекон Инк.», 4545 Ассембли Драйв, Рокфорд, Иллинойс 61109, США.

Выпускающий контроль качества

«Джензайм Лимитед», 37 Холлэндс Роуд, Хаверхилл, CB9 8PU, Соединенное Королевство.

Организация, принимающая претензии от потребителей:

АО «Санофи Россия», Россия

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

тел: +7 (495) 721-14-00; факс: +7 (495) 721-14-11.

Старший менеджер по регистрации



Айриян И.К.