

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Copiktra 15 mg tvrdé tobolky
Copiktra 25 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Copiktra 15 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje duvelisibum 15 mg (ve formě duvelisibum monohydricum)

Copiktra 25 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje duvelisibum 25 mg (ve formě duvelisibum monohydricum)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Copiktra 15 mg tvrdé tobolky

Neprůhledné, růžové tvrdé želatinové tobolky velikosti č. 2, označené nápisem „duv 15 mg“ černým inkoustem. Rozměry: přibližně 18 mm × 6 mm (délka a průměr).

Copiktra 25 mg tvrdé tobolky

Neprůhledné, bílé až špinavě bílé a oranžové tvrdé želatinové tobolky velikosti č. 2, označené nápisem „duv 25 mg“ černým inkoustem. Rozměry: přibližně 18 mm × 6 mm (délka a průměr).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Monoterapie přípravkem Copiktra je indikována k léčbě dospělých pacientů s:

- relabující nebo refrakterní chronickou lymfocytární leukemií (CLL) po nejméně dvou předchozích léčbách (viz body 4.4 a 5.1),
- folikulárním lymfomem (FL), který je refrakterní vůči nejméně dvěma předchozím systémovým terapiím (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Copiktra má provádět lékař se zkušenostmi s podáváním protinádorových terapií.

Dávkování

Doporučená dávka je 25 mg duvelisibu dvakrát denně. Jeden cyklus sestává z 28 dnů. V léčbě se má pokračovat až do progresu onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity.

Opožděné nebo vynechané dávky

Pacienty je třeba upozornit, že pokud zmeškají dávku o méně než 6 hodin, mají si zmeškanou dávku okamžitě vzít a další dávku užít v obvyklý čas. Pokud dávku zmeškají o více než 6 hodin, je třeba pacienty upozornit, aby počkali a vzali si až další dávku v obvyklou dobu.

Úprava dávky při souběžném podávání s inhibitory CYP3A4

Dávku přípravku Copiktra je nutné snížit na 15 mg dvakrát denně, pokud se podává souběžně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol) [viz bod 4.5]. Pokud se podává se středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. flukonazol), není nutné dávku upravovat, avšak je zapotřebí pečlivě sledovat potenciální nežádoucí účinky duvelisibu.

Úprava dávky v případě nežádoucích účinků

V případě toxicity se má postupovat podle tabulky 1 buď snížením dávky, pozastavením léčby, nebo vysazením přípravku Copiktra.

Tabulka 1: Úprava dávky přípravku Copiktra a opatření v případě toxicity

Toxicita	Stupeň nežádoucího účinku	Doporučená opatření
Nehematologické nežádoucí účinky		
Infekce	Infekce stupně 3 nebo vyššího	<ul style="list-style-type: none">• Vysaďte přípravek Copiktra, dokud infekce neodezní.• Přípravek znovu nasadte ve stejné nebo snížené dávce (25 mg nebo 15 mg dvakrát denně).
	Klinická infekce CMV nebo viremie CMV (pozitivní PCR nebo antigenní test)	<ul style="list-style-type: none">• Vysaďte přípravek Copiktra, dokud infekce neodezní.• Přípravek znovu nasadte ve stejné nebo snížené dávce (25 mg nebo 15 mg dvakrát denně).• Je-li přípravek Copiktra znovu nasazen, sledujte nejméně jednou za měsíc, zda u pacientů nedochází k reaktivaci CMV (pomocí PCR nebo antigenního testu). V klinických studiích iNHL, FL (IPI-145-06) a CLL/SLL (IPI-145-07) jsou výsledky zahájení léčby na stejné dávce nebo snížené dávce srovnatelné.
	PJP	<ul style="list-style-type: none">• Při podezření na PJP vysaďte přípravek Copiktra, dokud nebude stav vyšetřen.• Při potvrzené PJP ukončete léčbu přípravkem Copiktra.
Neinfekční průjem nebo kolitida	Lehký / středně těžký průjem (stupeň 1–2, až 6 stolic denně nad výchozí stav) a reagující na antidiarhoika, NEBO asymptomatická (stupeň 1) kolitida	<ul style="list-style-type: none">• Žádná změna dávky• Zahajte podpůrnou terapii antidiarhoiky dle potřeby.• Monitorujte pacienta nejméně jednou za týden, dokud stav neodezní.

Toxicita	Stupeň nežádoucího účinku	Doporučená opatření
	Lehký / středně těžký průjem (stupeň 1–2, až 6 stolic denně nad výchozí stav) a nereagující na antidiarhoika.	<ul style="list-style-type: none"> • Vysaďte přípravek Copiktra, dokud infekce neodezní. • Zahajte podpůrnou terapii steroidy působícími ve střevu (např. budesonid). • Monitorujte pacienta nejméně jednou za týden, dokud stav neodezní. • Přípravek znovu nasadte ve snížené dávce (15 mg dvakrát denně).
	Bolest břicha, stolice s příměsí hlenu nebo krve, změna vyprazdňovacích návyků, peritoneální příznaky, NEBO těžký průjem (stupeň 3, > 6 stolic denně nad výchozí stav)	<ul style="list-style-type: none"> • Vysaďte přípravek Copiktra, dokud infekce neodezní. • Zahajte podpůrnou terapii steroidy působícími ve střevu (např. budesonid) nebo systémovými steroidy. • Monitorujte pacienta nejméně jednou za týden, dokud stav neodezní. • Přípravek znovu nasadte ve snížené dávce (15 mg dvakrát denně). • Při rekurentním průjmu stupně 3 nebo rekurentní kolitidě jakéhokoli stupně léčbu přípravkem Copiktra ukončete.
	Život ohrožující	<ul style="list-style-type: none"> • Ukončete léčbu přípravkem Copiktra.
Kožní reakce	Stupeň 1–2	<ul style="list-style-type: none"> • Žádná změna dávky • Zahajte podpůrnou léčbu emoliencii, antihistaminiky (na svědění) nebo topickými steroidy. • Pečlivě pacienta monitorujte.
	Stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> • Vysaďte přípravek Copiktra, dokud infekce neodezní. • Zkontrolujte všechny souběžně podávané léky a vysaďte léky, které by mohly potenciálně přispívat k dané příhodě. • Zahajte podpůrnou léčbu steroidy (topickými nebo systémovými) a antihistaminiky kvůli pruritu. • Monitorujte pacienta nejméně jednou týdně, dokud stav neodezní. • Přípravek znovu nasadte ve snížené dávce (15 mg dvakrát denně). • Pokud se závažná kožní reakce nezlepší, zhorší nebo se vrátí, ukončete léčbu přípravkem Copiktra.
	Život ohrožující	<ul style="list-style-type: none"> • Ukončete léčbu přípravkem Copiktra.
	SJS, TEN, DRESS (jakýkoli stupeň)	<ul style="list-style-type: none"> • Při jakémkoli stupni ukončete léčbu přípravkem Copiktra.
Pneumonitida bez suspektní infekční příčiny	Středně těžká (stupeň 2) symptomatická pneumonitida	<ul style="list-style-type: none"> • Vysaďte přípravek Copiktra. • Léčete systémovými steroidy. • Pokud se pneumonitida zmírní na stupeň 0 nebo 1, je možné přípravek Copiktra znovu nasadit ve snížené dávce (15 mg dvakrát denně).

Toxicita	Stupeň nežádoucího účinku	Doporučená opatření
		<ul style="list-style-type: none"> • Pokud se neinfekční pneumonitida vrátí nebo pacient nereaguje na léčbu steroidy, ukončete léčbu přípravkem Copiktra.
	Těžká (stupeň 3) život ohrožující pneumonitida	<ul style="list-style-type: none"> • Ukončete léčbu přípravkem Copiktra. • Léčete systémovými steroidy.
Zvýšení hladiny ALT/AST	3 až 5násobek ULN (stupeň 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Zachovejte dávku přípravku Copiktra. • Monitorujte pacienta nejméně jednou týdně, dokud nedojde k návratu na < 3násobek ULN.
	> 5 až 20násobek ULN (stupeň 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Vysaďte přípravek Copiktra a monitorujte pacienta nejméně jednou za týden, dokud nedojde k návratu na < 3násobek ULN. • Přípravek Copiktra znovu nasadte ve stejné dávce (25 mg dvakrát denně) při prvním výskytu nebo ve snížené dávce (15 mg dvakrát denně) při následném výskytu
	> 20násobek ULN (stupeň 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Ukončete léčbu přípravkem Copiktra.
Hematologické nežádoucí účinky		
Neutropenie	ANC 0,5 až $1,0 \times 10^9 / l$	<ul style="list-style-type: none"> • Zachovejte dávku přípravku Copiktra. • Sledujte ANC nejméně jednou týdně.
	ANC méně než $0,5 \times 10^9 / l$	<ul style="list-style-type: none"> • Vysaďte přípravek Copiktra. • Sledujte ANC, dokud nebude $> 0,5 \times 10^9 / l$ • Přípravek Copiktra znovu nasadte ve stejné dávce (25 mg dvakrát denně) při prvním výskytu nebo ve snížené dávce (15 mg dvakrát denně) při následném výskytu.
Trombocytopenie	Počet trombocytů 25 až $< 50 \times 10^9 / l$ (stupeň 3) s krvácením stupně 1	<ul style="list-style-type: none"> • Žádná změna dávky • Sledujte počet trombocytů nejméně jednou týdně.
	Počet trombocytů 25 až $< 50 \times 10^9 / l$ (stupeň 3) s krvácením stupně 2 nebo počet trombocytů $< 25 \times 10^9 / l$ (stupeň 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Vysaďte přípravek Copiktra. • Sledujte počet trombocytů, dokud nebude $\geq 25 \times 10^9 / l$ a dokud neodezní krvácení (pokud se vztahuje). • Přípravek Copiktra znovu nasadte ve stejné dávce (25 mg dvakrát denně) při prvním výskytu nebo ve snížené dávce (15 mg dvakrát denně) při následném výskytu.

Zkratky: ALT = alaninaminotransferáza; ANC = absolutní počet neutrofilů.; AST = aspartátaminotransferáza; CMV = cytomegalovirus; DRESS = léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms); PCR = polymerázová řetězová reakce; PJP = pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii*; SJS = Stevensův-Johnsonův syndrom; TEN = toxická epidermální nekrolýza; ULN = horní hranice normálního rozmezí (upper limit of normal)

Pozn.: Vysazení dávek na > 42 dnů kvůli toxicitě související s léčbou povede k trvalému ukončení léčby.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není vyžadována žádná specifická úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. Nejsou dostupné žádné údaje pro těžkou a terminální poruchu ledvin s dialýzou nebo bez dialýzy (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater Child-Pughovy třídy A, B a C není nutná úprava počáteční dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost duvelisibu u dětí od 0 do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. U pediatrické populace neexistuje žádné relevantní použití duvelisibu pro indikaci CLL a FL.

Způsob podání

Přípravek Copiktra je určen k perorálnímu podání a lze jej užívat s jídlem nebo bez něj. Tobolky je třeba polykat vcelku. Pacienty je třeba informovat, aby tobolky neotvírali, nelámali ani nekousali.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Bezpečnost a účinnost duvelisibu po předcházejícím užívání idelalisibu nebyla stanovena.

Infekce

U pacientů užívajících duvelisib se vyskytly závažné infekce, včetně fatálních infekcí. Nejčastějšími závažnými infekcemi byly pneumonie, sepse a infekce dolních cest dýchacích. Medián doby do nástupu infekce jakéhokoli stupně byl 3 měsíce, přičemž 75 % případů se vyskytlo během 6 měsíců (viz bod 4.8).

Před zahájením podávání duvelisibu je nutné vyléčit všechny infekce. Pacienti mají být v průběhu celé léčby sledováni z hlediska možné infekce, včetně známek a příznaků respiračního onemocnění. Pacientům se má doporučit, aby okamžitě hlásili jakékoli nové nebo zhoršující se infekce (opatření viz tabulka 1).

U pacientů užívajících duvelisib se vyskytla závažná pneumonie PJP, včetně fatálních případů. Proto se má všem pacientům podávat profylaxe PJP (viz tabulka 1). U pacientů užívajících duvelisib došlo k reaktivaci/infekci CMV. Kvůli prevenci infekce CMV, včetně reaktivace CMV (viz tabulka 1), se má během léčby zvážit profylaktické podávání antivirotik.

Doporučená profylaxe

Před zahájením podávání duvelisibu je nutné vyléčit všechny infekce. Pacienti mají být v průběhu celé léčby sledováni z hlediska možné infekce, včetně známek a příznaků respiračního onemocnění. Pacientům se má doporučit, aby okamžitě hlásili jakékoli nové nebo zhoršující se infekce (opatření viz tabulka 1).

Během léčby duvelisibem se má poskytnout profylaxe PJP. Po dokončení léčby duvelisibem se má pokračovat v profylaxi PJP, dokud nebude absolutní počet CD4+ T-lymfocytů větší než 200 buněk/ μ l.

Duvelisib se má vysadit u pacientů s podezřením na PJP jakéhokoli stupně a trvale vysadit, pokud je PJP potvrzena.

Kvůli prevenci infekce CMV, včetně reaktivace CMV, se má během léčby duvelisibem zvážit profylaktické podávání antivirotik.

Průjem nebo kolitida

U pacientů užívajících duvelisib se vyskytl závažný průjem nebo kolitida, včetně fatálních případů. Medián doby do nástupu průjmu jakéhokoli stupně byl 4 měsíce, přičemž 75 % případů se vyskytlo během 8 měsíců. Medián doby trvání příhody byl 0,5 měsíců. Pacientům se má doporučit, aby okamžitě hlásili jakýkoli nový nebo zhoršující se průjem (opatření viz tabulka 1) (viz bod 4.8).

Kožní reakce

U pacientů užívajících duvelisib se vyskytly závažné kožní reakce, včetně fatálních reakcí. Fatální případy zahrnovaly lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a toxickou epidermální nekrolýzu (TEN). Medián doby do nástupu kožní reakce jakéhokoli stupně byl 3 měsíce, přičemž medián doby trvání příhody činil 1 měsíc (viz bod 4.8).

Manifestující se rysy závažných kožních příhod byly převážně popisovány jako svědivé, erytematózní nebo makulopapulózní. Méně častěji se manifestující rysy zahrnují exantém, deskvamaci, erythrodermii, olupování kůže, nekrózu keratinocytů a papulózní vyrážku. Pacientům se má doporučit, aby okamžitě hlásili jakékoli nové nebo zhoršující se kožní reakce (opatření viz tabulka 1). Je nutné zkontrolovat všechny souběžně podávané přípravky a vysadit všechny přípravky potenciálně přispívající k dané příhodě.

Pneumonitida

U pacientů užívajících duvelisib se vyskytla závažná pneumonitida bez zjevné infekční příčiny, včetně fatálních případů. Medián doby do nástupu pneumonitidy jakéhokoli stupně byl 4 měsíce, přičemž 75 % případů se vyskytlo během 9 měsíců (viz bod 4.8). Medián doby trvání příhody byl 1 měsíc, přičemž 75 % případů odeznělo do 2 měsíců (opatření viz tabulka 1).

Hepatotoxicita

U pacientů užívajících duvelisib se rozvinulo zvýšení ALT a/nebo AST stupně 3 a 4. Dvě procenta pacientů měla ALT i AST vyšší než 3násobek ULN a celkový bilirubin vyšší než 2násobek ULN. Medián doby do nástupu zvýšení hladiny transaminázy jakéhokoli stupně byl 2 měsíce, přičemž medián doby trvání příhody činil 1 měsíc. Během léčby duvelisibem se mají sledovat jaterní funkce, zejména během prvních tří měsíců léčby, a sice jednou za měsíc. Toto doporučení se týká pacientů, kteří mají pouze zvýšení ALT a AST.

Neutropenie

U pacientů užívajících duvelisib se vyskytla neutropenie stupně 3 nebo 4. Medián doby do nástupu neutropenie stupně ≥ 3 byl 2 měsíce, přičemž 75 % případů se vyskytlo během 4 měsíců. Během prvních 2 měsíců léčby duvelisibem se má počet neutrofilů sledovat nejméně jednou za 2 týdny.

Induktory CYP3A4

Expozice duvelisibu může být snižena, pokud se podává souběžně se silnými induktory CYP3A4. Vzhledem k tomu, že snížení plazmatické koncentrace duvelisibu může vést ke snížené účinnosti, je třeba se vyvarovat souběžného podávání duvelisibu se silnými induktory CYP3A4 (viz bod 4.5).

Substráty CYP3A

Duvelisib a jeho hlavní metabolit IPI-656 jsou silné inhibitory CYP3A4. Duvelisib má tudíž potenciál interagovat s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány CYP3A, což může vést ke zvýšeným sérovým koncentracím druhého přípravku (viz bod 4.5). Pokud je duvelisib souběžně podáván s jinými léčivými přípravky, je nutné se podívat do souhrnu údajů o přípravku (SmPC) těchto jiných léčivých přípravků na doporučení ohledně souběžného podávání s inhibitory CYP3A4. Je třeba se

vyvarovat souběžné léčby duvelisibem a substráty citlivými na CYP3A a je-li to možné, použít jiné léčivé přípravky, které jsou méně citlivé na inhibici CYP3A4.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku duvelisibu

Silné a středně silné induktory CYP3A4

Souběžné podávání rifampicinu, silného induktoru CYP3A, v dávce 600 mg jednou denně po dobu 7 dnů s jednorázovou perorální dávkou 25 mg duvelisibu u zdravých dospělých ($n = 13$) snížilo C_{\max} o 66 % a AUC o 82 %. Souběžné podávání se silným induktorem CYP3A snižuje plochu pod křivkou (AUC) duvelisibu (viz bod 5.2), což může snížit jeho účinnost. Je třeba vyvarovat se souběžného podávání duvelisibu se silnými induktory CYP3A4 (např. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná).

Souběžné podávání etravirinu, středně silného induktoru CYP3A, v dávce 200 mg dvakrát denně po dobu 10 dnů s jednorázovou perorální dávkou 25 mg duvelisibu u zdravých dospělých ($n = 20$) snížilo C_{\max} o 16 % a AUC o 35 %. Souběžné podávání duvelisibu se středně silnými induktory CYP3A snižuje AUC duvelisibu na méně než 1,5násobek a snížení dávky se nedoporučuje. Příklady středně silných induktorů CYP3A4 zahrnují bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidon. Je-li nutné podat středně silný induktor CYP3A4, má se pacient pečlivě sledovat z hlediska možné nedostatečné účinnosti. Příklady: bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidon.

Silné a středně silné inhibitory CYP3A

Souběžné podávání silného inhibitoru CYP3A, ketokonazolu, (v dávce 200 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů) s jednorázovou perorální dávkou 10 mg duvelisibu u zdravých dospělých ($n = 16$) zvýšilo C_{\max} duvelisibu 1,7násobně a AUC 4násobně. Kvůli na čase závislé autoinhibici CYP3A4 je v podmínkách ustáleného stavu citlivost duvelisibu ke středně silným a silným inhibitorům CYP3A4 snížena. Na základě modelování a simulace farmakokinetiky na fyziologické bázi (physiologically-based pharmacokinetic, PBPK) se odhaduje, že zvýšení expozice duvelisibu bude ~1,6násobně v ustáleném stavu u pacientů s rakovinou, když se podává souběžně se silnými inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol a itraconazol.

Dávka duvelisibu se má snížit na 15 mg dvakrát denně, když se podává souběžně se silným inhibitorem CYP3A4 (viz bod 4.2) (např. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, klarithromycin, telithromycin, itraconazol, nefazodin, kobicistat, vorikonazol a posakonazol a grapefruitová šťáva).

Na základě modelování a simulace PBPK se odhaduje, že nedojde k žádnému významnému účinku na expozici duvelisibu při souběžném podávání středně silných inhibitorů CYP3A4. Snížení dávky duvelisibu není nutné, když je podáván souběžně se středně silnými inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.2) (např. aprepitant, ciprofloxacin, konivaptan, krizotinib, cyklosporin, diltiazem, dronedaron, erythromycin, flukonazol, fluvoxamin, imatinib, tofisopam, verapamil).

Účinky duvelisibu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Substráty CYP3A4

Souběžné podávání opakovaných dávek duvelisibu 25 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů spolu s jednorázovou perorální dávkou 2 mg midazolamu, substrátu citlivého vůči CYP3A4, u dospělých jedinců ($n = 14$) zvýšilo 4,3násobně AUC a 2,2násobně C_{\max} midazolamu. Simulace PBPK u pacientů s rakovinou při podmínkách ustáleného stavu ukázaly, že C_{\max} a AUC midazolamu by se zvýšily přibližně 2,5násobně a ≥ 5 násobně. Je nutné vyvarovat se souběžného podávání midazolamu s duvelisibem.

Duvelisib a jeho hlavní metabolit IPI-656 jsou silné inhibitory CYP3A4. Je třeba zvážit snížení dávky substrátu CYP3A4, pokud se podává souběžně s duvelisibem, zejména v případě léčivých přípravků s úzkým terapeutickým indexem. U pacientů je nutné sledovat známky toxicity souběžného podávaného

substrátu citlivého vůči CYP3A. Příklady citlivých substrátů zahrnují: alfentanil, avanafil, buspiron, konivaptan, darifenacin, darunavir, ebastin, everolimus, ibrutinib, lomitapid, lovastatin, midazolam, naloxegol, nisoldipin, sachinavir, simvastatin, sirolimus, takrolimus, tipranavir, triazolam, vardenafil, budesonid, dasatinib, dronedaron, eletriptan, eplerenon, felodipin, indinavir, lurasidon, maravirok, kvetiapin, sildenafil, tikagrelor, tolvaptan. Příklady středně citlivých substrátů zahrnují: alprazolam, aprepitant, atorvastatin, kolchicin, eliglustat, pimozid, rilpivirin, rivaroxaban, tadalafil. Tento seznam není vyčerpávající a má sloužit pouze jako vodítko. Je třeba nahlédnout do SmPC uvedeného druhého přípravku ohledně doporučení týkajících se souběžného podávání s inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.4).

Hormonální antikoncepce

Není známo, zda duvelisib snižuje účinnost hormonální antikoncepce. Proto se má ženám užívajícím hormonální antikoncepci doporučit, aby přidaly jako další formu antikoncepce bariérovou metodu (viz bod 4.6).

Inhibitory protonové pumpy

Analýza populační farmakokinetiky ukázala, že inhibitory protonové pumpy (PPI) neovlivňují expozici přípravku Copiktra. PPI lze podávat souběžně s duvelisibem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o používání duvelisibu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky při klinicky relevantních expozicích (viz bod 5.3). Podávání přípravku Copiktra v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se duvelisib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Copiktra a alespoň po dobu jednoho měsíce po poslední dávce přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku duvelisibu na fertilitu člověka. U potkanů, nikoli však u opic, byly pozorovány účinky na varlata.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Copiktra má nulový nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (incidence $\geq 20\%$) jsou průjem nebo kolitida, neutropenie, vyrážka, únava, horečka, kašel, nauzea, infekce horních cest dýchacích, pneumonie, muskuloskeletální bolest a anemie.

Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky byly pneumonie, kolitida a průjem.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené při léčbě duvelisibem jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence v tabulce 2. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a

není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky léčivého přípravku hlášené u pacientů s hematologickými malignitami dostávajícími duvelisib (n = 442)

Třídy orgánových systémů / preferovaný termín nebo nežádoucí účinek	Všechny stupně	Stupeň 3 nebo vyšší
Infekce a infestace		
Infekce dolních cest dýchacích ¹	Velmi časté	Časté
Sepse	Časté	Časté
Infekce horních cest dýchacích ¹	Velmi časté	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému		
Neutropenie ¹	Velmi časté	Velmi časté
Anemie ¹	Velmi časté	Velmi časté
Trombocytopenie ¹	Velmi časté	Velmi časté
Poruchy metabolismu a výživy		
Snížená chuť k jídlu	Velmi časté	Méně časté
Poruchy nervového systému		
Bolest hlavy ¹	Velmi časté	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Dyspnoe ¹	Velmi časté	Časté
Pneumonitida ²	Časté	Časté
Kašel ¹	Velmi časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy		
Průjem/kolitida ³	Velmi časté	Velmi časté
Nauzea ¹	Velmi časté	Méně časté
Zvracení	Velmi časté	Časté
Bolest břicha ¹	Velmi časté	Časté
Zácpa	Velmi časté	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Vyrážka ⁴	Velmi časté	Časté
Svědění ¹	Časté	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Muskuloskeletální bolest ¹	Velmi časté	Časté
Bolest kloubů	Velmi časté	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Horečka	Velmi časté	Časté
Únava ¹	Velmi časté	Časté
Vyšetření		
Zvýšení hladiny lipázy	Časté	Časté
Zvýšené transaminázy ⁵	Velmi časté	Časté

¹ Zastřešující termín pro nežádoucí účinky s vícero upřednostňovanými termíny

² Pneumonitida zahrnuje preferované termíny: pneumonitida, intersticiální plicní onemocnění, plicní infiltrace.

³ Průjem nebo kolitida zahrnuje preferované termíny: kolitida, enterokolitida, mikroskopická kolitida, ulcerózní kolitida, průjem, hemoragický průjem.

⁴ Vyrážka zahrnuje preferované termíny: dermatitida (včetně alergické, exfoliativní, perivaskulární), erytém (včetně erythema multiforme), vyrážka (včetně exfoliativní, erytematózní, folikulární, generalizované, makulózní a papulózní, pruritické, pustulózní), toxická epidermální nekrolýza a toxická kožní erupce, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, léková erupce, Stevensův-Johnsonův syndrom.

⁵ Zvýšení transamináz zahrnuje upřednostňované termíny: zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšené transaminázy, hypertransaminasemie, hepatocelulární poškození, hepatotoxicita.

Pozn.: Vysazení dávek na > 42 dnů kvůli toxicitě související s léčbou povede k trvalému ukončení léčby.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Nejčastějšími závažnými infekcemi byly pneumonie, sepse a infekce dolních cest dýchacích. Medián doby do nástupu infekce jakéhokoli stupně byl 3 měsíce (rozmezí: 1 den až 32 měsíců), přičemž 75 % případů se vyskytlo během 6 měsíců. Před zahájením podávání duvelisibu je nutné vyléčit infekce. Pacientům se má doporučit, aby okamžitě hlásili jakékoli nové nebo zhoršující se známky a příznaky infekce.

Opatření při infekcích viz bod 4.2 (tabulka 1) a bod 4.4.

Průjem a kolitida

Medián doby do nástupu průjmu jakéhokoli stupně byl 4 měsíce (rozmezí: 1 den až 33 měsíců), přičemž 75 % případů se vyskytlo během 8 měsíců. Medián doby trvání příhody byl 0,5 měsíců (rozmezí: 1 den až 29 měsíců, 75. percentil: 1 měsíc). Pacientům se má doporučit, aby okamžitě hlásili jakýkoli nový nebo zhoršující se průjem.

Neinfekční pneumonitida

Medián doby do nástupu pneumonitidy jakéhokoli stupně byl 4 měsíce (rozmezí: 9 dnů až 27 měsíců), přičemž 75 % případů se vyskytlo během 9 měsíců. Medián doby trvání příhody byl 1 měsíc, přičemž 75 % případů odeznělo do 2 měsíců.

Duvelisib se má vysadit u pacientů, u kterých se vyskytnou nové nebo zhoršující se plicní známky a příznaky, jako je kašel, dušnost, hypoxie, intersticiální infiltráty na rentgenovém snímku nebo pokles saturace kyslíkem o více než 5 %, a u pacientů je třeba vyšetřit jejich etiologii. Je-li pneumonitida infekční, lze pacientům duvelisib znovu nasadit v původní dávce, jakmile infekce, plicní známky a příznaky odezní.

Závažné kožní reakce

Medián doby do nástupu kožní reakce jakéhokoli stupně byl 3 měsíce (rozmezí: 1 den až 29 měsíců, 75. percentil: 6 měsíců) s mediánem doby trvání příhody 1 měsíc (rozmezí: 1 den až 37 měsíců, 75. percentil: 2 měsíce). Závažné kožní reakce zahrnují vyrážku, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrózu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Dojde-li k předávkování, musí být pacient sledován s ohledem na příznaky toxicity (viz bod 4.8). V případě předávkování se mají zajistit obecné podpůrné prostředky a léčba. U pacienta je třeba sledovat známky a příznaky, laboratorní parametry a vitální funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory fosfatidylinositol 3-kinázy (PI3K) , ATC kód: L01EM04

Mechanismus účinku

Duvelisib je duální inhibitor fosfatidylinositol 3-kinázy p110 δ (PI3K- δ) a PI3K- γ . Inhibice PI3K- δ přímo snižuje proliferaci a přežití maligních B-buněčných linií a primárních CLL nádorových buněk, zatímco inhibice PI3K- γ snižuje aktivitu CD4+ T-buněk a makrofágů v nádorovém mikroprostředí na podporu maligních B-buněk. Při dávce 25 mg dvakrát denně nemusí být plazmatické hladiny duvelisibu dostatečně vysoké na to, aby vyvolaly trvalou inhibici PI3K- γ a příspěvek inhibice PI3K- γ k účinnosti může být omezený.

Elektrofyzologie srdce

Účinek opakovaných dávek duvelisibu 25 mg a 75 mg dvakrát denně na korigovaný interval QT (QTc) byl hodnocen u pacientů s dříve léčenými hematologickými malignitami. Nebyla pozorována zvýšení intervalu QTc > 20 ms.

Klinická účinnost u relabující nebo refrakterní CLL/SLL

IPI-145-07

V randomizovaném, multicentrickém, otevřeném klinickém hodnocení (studie IPI -145-07) se duvelisib porovnával ofatumumabem u 319 dospělých pacientů s CLL (n = 312) nebo SLL (n = 7) po nejméně jedné předchozí terapii. Pacienti nebyli způsobilí k léčbě v režimu s analogem na bázi purinu (dle pokynů organizace National Comprehensive Cancer Network nebo Evropské společnosti pro lékařskou onkologii), včetně relapsu \leq 36 měsíců od chemoimunoterapeutického režimu na bázi purinu nebo relapsu \leq 24 měsíců od režimu monoterapie na bázi purinu. Pacienti, kteří dříve užívali inhibitory BTK nebo PI3K, byli z hodnocení vyloučeni. Žádný ze zařazených pacientů dříve nedostával terapii inhibitorem BCL-2.

Pacienti byli ve studii randomizováni v poměru 1 : 1 buď do skupiny užívající duvelisib v dávce 25 mg dvakrát denně až do progresu onemocnění nebo výskytu nepříjemné toxicity, nebo do skupiny se 7 cykly ofatumumabu. Ofatumumab byl podáván intravenózně v počáteční dávce 300 mg, po které o týden později následovala dávka 2 000 mg jednou týdně, celkem 7 dávek a poté 2 000 mg jednou za 4 týdny, celkem další 4 dávky. Léčba ofatumumabem delší než 7 cyklů nebyla povolena a žádný pacient nedostal více než 7 cyklů ofatumumabu.

V celkové populaci studie (160 pacientů randomizovaných do skupiny s duvelisibem, 159 do skupiny s ofatumumabem) byl medián věku pacienta 69 let (rozmezí: 39 až 90 let), přičemž 68 % pacientů bylo starších 65 let, 60 % byli muži a 92 % mělo stav výkonnosti dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) roven 0 nebo 1. Celkem 61 % pacientů mělo stadium dle Raije \geq I a 39 % mělo stadium dle Bineta \geq B. Procento pacientů s nemutovaným IGHV (těžký řetězec Ig V-111) bylo 71 %. Třicet osm procent (38 %) dostalo 1 předchozí linii léčby a 62 % dostalo 2 nebo více předchozích linií. Devadesát čtyři procent (94 %) pacientů dostávalo dříve alkylační terapii, přičemž 38 % pacientů dostávalo dříve terapii bendamustinem; 80 % pacientů dostávalo dříve terapii rituximabem. Šedesát procent (60 %) pacientů v rameni s duvelisibem a 71 % v rameni s ofatumumabem absolvovalo dříve léčbu purinovými analogy (nebyli však refrakterní, jak je definováno IwCLL). Ve výchozím stavu mělo 46 % pacientů alespoň jeden nádor \geq 5 cm, 24 % pacientů mělo zdokumentovanou delecii 17p, 32 % pacientů mělo zdokumentovanou delecii 17p a/nebo mutaci TP53 a 23 % mělo zdokumentovanou delecii 11q. Medián doby od prvotní diagnózy byl 7 let (rozmezí: 0,3 až 34,7 let). Medián doby od poslední diagnózy relapsu / refrakterního onemocnění byl 2,4 měsíce (rozmezí: 0,2 až 80,2 měsíců). Medián doby od poslední systémové léčby byl 19,5 měsíce (rozmezí: 0,5 až 148,8 měsíců).

Během randomizované léčby byl medián doby trvání expozice duvelisibu 12 měsíců (rozmezí: 0,2 až 37), přičemž 72 % pacientů dostávalo duvelisib alespoň 6 měsíců a 49 % ho dostávalo alespoň 12 měsíců. Medián doby expozice ofatumumabu byl 5 měsíců (rozmezí: < 0,1 až 6).

Schválení přípravku Copiktra je založeno na analýze účinnosti a bezpečnosti u pacientů s nejméně 2 předchozími liniemi léčby, kde se u této silně předlčené populace zdál být poměr přínosů a rizik větší v porovnání s celkovou populací klinického hodnocení.

V této podskupině pacientů s nejméně 2 předchozími liniemi léčby (95 pacientů randomizovaných do skupiny s duvelisibem, 101 do skupiny s ofatumumabem) byl medián věku pacienta 69 let (rozmezí: 40 až 90 let), přičemž 70 % pacientů bylo starších 65 let, 59 % byli muži a 88 % mělo stav výkonnosti ECOG roven 0 nebo 1. Celkem 62 % pacientů mělo stadium dle Raie \geq I a 38 % mělo stadium dle Bineta \geq B. Procento pacientů s nemutovaným IGHV (těžký řetězec Ig V-111) bylo 69 %. Čtyřicet šest procent (46 %) dostalo 2 předchozí linie léčby a 54 % dostalo 3 nebo více předchozích linií. Devadesát šest procent (96 %) pacientů dostávalo dříve alkylační terapii, přičemž 51 % pacientů dostávalo dříve terapii bendamustinem; 86 % pacientů dostávalo dříve terapii rituximabem. Sedmdesát procent (70 %) pacientů v rameni s duvelisibem a 77 % v rameni s ofatumumabem absolvovalo dříve léčbu purinovými analogy (nebyli však refrakterní, jak je definováno IwCLL). Ve výchozím stavu mělo 52 % pacientů alespoň jeden nádor \geq 5 cm, 22 % pacientů mělo zdokumentovanou delecí 17p, 31 % pacientů mělo zdokumentovanou delecí 17p a/nebo mutaci *TP53* a 27 % mělo zdokumentovanou delecí 11q. Medián doby od prvotní diagnózy byl 8 let (rozmezí: 0,9 až 34,7 let). Medián doby od poslední diagnózy relapsu / refrakterního onemocnění byl 2,6 měsíců (rozmezí: 0,2 až 69 měsíců). Medián doby od poslední systémové léčby byl 15,5 měsíců (rozmezí: 0,5 až 107,2 měsíců).

Během randomizované léčby byl medián doby trvání expozice duvelisibu 13 měsíců (rozmezí: 0,2 až 37), přičemž 80 % pacientů dostávalo duvelisib alespoň 6 měsíců a 52 % ho dostávalo alespoň 12 měsíců. Medián doby expozice ofatumumabu byl 5 měsíců (rozmezí: < 0,1 až 6).

Účinnost byla založena na primárním cílovém parametru přežití bez progresu (progression-free survival, PFS) na základě posouzení nezávislé revizní komise (Independent Review Committee, IRC). Pacienti v obou ramenech byli po ukončení randomizované léčby nadále sledováni z hlediska progresu onemocnění až do počátku následné protinádorové léčby. Další měřítka účinnosti zahrnovala celkový výskyt odpovědi. Jako klíčové sekundární cílové parametry účinnosti byly navrženy celkový výskyt odpovědi a celkové přežití a měly se testovat následně, pouze v případě, že bude primární cílový parametr PFS významný.

Výsledky pro podskupinu pacientů s nejméně dvěma předchozími terapiemi jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázku 1.

Tabulka 3: Účinnost u CLL po nejméně dvou předchozích terapiích (IPI-145-07)

Výsledek	Duvelisib n = 95	Ofatumumab n = 101
PFS dle IRC		
Medián PFS (95% CI), měsíce ^a	16,4 (12,0; 20,5)	9,1 (7,9; 10,7)
Poměr rizik (95% CI), ^b duvelisib/ofatumumab	0,4 (0,27; 0,59)	
Hodnota p	< 0,0001	
Výskyt odpovědi dle IRC		
ORR, n (%) ^c (95% CI)	75 (78,9) (70,7; 87,1)	39 (38,6) (29,1; 48,1)
CR, n (%)	0	0
PR, n (%)	75 (78,9)	39 (38,6)
Hodnota p	< 0,0001	
Celkové přežití (overall survival, OS^d)		
Medián OS (95% CI), měsíce ^a	45,2 (35,9; 59,7)	46,9 (33,3; 75,0)
Poměr rizik (95% CI), ^b duvelisib/ofatumumab hodnota p	1,1 (0,7; 1,6) 0,6065	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; CR = úplná odpověď; IRC = nezávislá revizní komise; PFS = přežití bez progresu; PR = částečná odpověď;

^a Kaplan-Meierův odhad

^b Stratifikovaný Coxův model proporcionálních rizik používající randomizační strata, jaká byla použita při randomizaci

^c Kritéria odpovědi dle IWCLL nebo revidovaná kritéria odpovědi dle IWG s modifikací pro lymfocytózu související s léčbou

^d Analýza OS zahrnuje údaje od subjektů, které ve studii dostávaly ofatumumab a následně dostávaly v prodloužené studii duvelisib, na základě analýzy populace se záměrem léčit. Subjekty v obou ramenech se po ukončení randomizované léčby nadále sledovaly z hlediska OS bez ohledu na následující obdržené léčby. OS bylo aktualizováno podle závěrečné analýzy se všemi subjekty mimo studii.

Tabulka 4: Souhrn PFS a výskytu odpovědi při léčbě podskupin u pacientů s nejméně dvěma předchozími terapiemi – (IPI-145-07)

Výsledek dle IRC	Duvelisib	Ofatumumab
delece 17p / mutace TP53	n = 29	n = 30
Medián PFS (95% CI), měsíce ^a	12,8 (8,9; 22,1)	8,7 (5,3; 12,6)
Poměr rizik (95% CI), ^b duvelisib/ofatumumab	0,36 (0,18; 0,72)	
ORR (95% CI) ^c	72,4 (56,1; 88,7)	36,7 (19,4; 53,9)
Věk ≥ 65	n = 68	n = 69
Medián PFS (95% CI), měsíce ^a	16,4 (10,4; 24,0)	9,2 (8,7; 10,8)
Poměr rizik (95% CI), ^b duvelisib/ofatumumab	0,38 (0,24; 0,61)	
ORR (95% CI) ^c	77,9 (68,1; 87,8)	39,1 (27,6; 50,6)
Nemutovaný IGHV	n = 65	n = 70
Medián PFS (95% CI), měsíce ^a	17,4 (12,0; 24,0)	9,0 (7,3; 10,7)
Poměr rizik (95% CI), ^b duvelisib/ofatumumab	0,27 (0,17; 0,45)	
ORR (95% CI) ^c	86,2 (77,8; 94,6)	40 (28,5; 51,5)

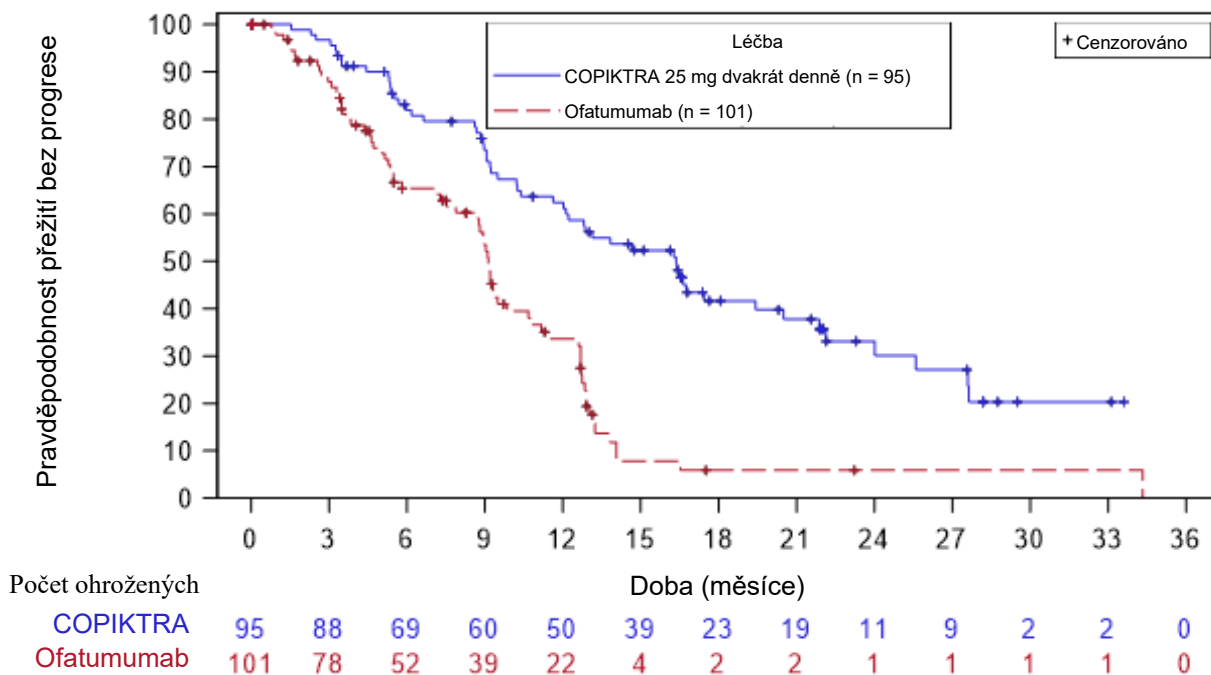
Zkratky: CI = interval spolehlivosti; IRC = nezávislá revizní komise; PFS = přežití bez progresse

^a Kaplan-Meierův odhad

^b Coxův model proporcionálních rizik

^c Kritéria odpovědi dle IWCLL nebo revidovaná kritéria odpovědi dle IWG s modifikací pro lymfocytózu související s léčbou

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka PFS dle IRC u pacientů s nejméně dvěma předchozími terapiemi (IPI-145-07)



Klinická účinnost u relabujícího nebo refrakterního folikulárního lymfomu (FL)

IPI-145-06

Účinnost duvelisibu u pacientů s dříve léčeným FL je založena na jednoramenném, multicentrickém klinickém hodnocení (studie IPI-145-06). V této studii byl duvelisib v dávce 25 mg dvakrát denně podáván 129 pacientům s indolentním B-buněčným ne Hodgkinským lymfomem (iNHL, včetně: FL, n = 83; SLL, n = 28 a lymfomu z marginální zóny [MZL], n = 18), kteří byli refrakterní vůči rituximabu a buď vůči chemoterapii, nebo radioimunoterapii. Refrakterní onemocnění bylo definováno jako méně než částečná remise nebo relaps během 6 měsíců po poslední dávce. Z hodnocení byli vyloučeni pacienti s FL stupně 3b, velkobuněčnou transformací, předchozím alogenním transplantátem a předchozí expozicí inhibitoru PI3K nebo inhibitoru Brutonovy tyrozin kinázy.

Medián věku byl 65 let (rozsah: 30 až 90 let), přičemž 50 % subjektů bylo starších 65 let a 14 % subjektů bylo ve věku 75 let či více, 68 % byli muži a 40 % mělo ve výchozím stavu velkou nádorovou masu („bulky disease“) (cílová léze ≥ 5 cm). Pacienti měli medián 3 předchozí linie léčby (rozmezí: 1 až 18), přičemž 96 % bylo refrakterních vůči poslední terapii a 77 % bylo refrakterních ke 2 či více předchozím liniím léčby. Devadesát osm procent (98 %) pacientů bylo refrakterních vůči rituximabu a 91 % bylo refrakterních vůči alkylačnímu činidlu. U většiny pacientů (přibližně 75 %) došlo k časnému relapsu (žádná odpověď na léčbu nebo progresivní onemocnění nebo doba do další léčby méně než 2 roky) po prvním léčebném režimu. Medián doby od počáteční diagnózy byl 4,5 roku (rozmezí 4 měsíce až 27 let). Většina pacientů (95 %) měla stav výkonnosti dle ECOG roven 0 nebo 1.

Medián doby trvání expozice duvelisibu byl 7 měsíců (rozmezí: 0,4 až 45,5), přičemž 53 % pacientů dostávalo duvelisib alespoň 6 měsíců a 26 % ho dostávalo alespoň 12 měsíců.

Účinnost byla založena na primárním cílovém parametru celkového výskytu odpovědi. Sekundárními cílovými parametry byly přežití bez progresce, doba trvání odpovědi dle posouzení IRC a celkové přežití (tabulka 5).

Tabulka 5: Účinnost u pacientů s nejméně dvěma předchozími terapiemi s relabujícím nebo refrakterním FL (IPI-145-06)

Cílový ukazatel	
FL	n = 73
ORR, n (%) ^a	29 (40)
95% CI	(31; 54)
CR, n (%)	0
PR, n (%)	29 (40)
Doba trvání odpovědi	
Rozmezí, měsíce	0,0 ⁺ až 41,9
Medián DOR (95% CI), měsíce ^b	10,01 (6,3; NE)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; CR = úplná odpověď; IRC = nezávislá revizní komise; ORR = celkový výskyt odpovědi; PR = částečná odpověď

^a Dle IRC podle revidovaných kritérií mezinárodní pracovní skupiny

^b Kaplan-Meierův odhad

⁺ Označuje cenzorované pozorování

Starší pacienti

Klinická hodnocení duvelisibu zahrnovala 270 pacientů (61 %) ve věku 65 let a starších a 104 (24 %) pacientů ve věku 75 let a starších. Mezi pacienty mladšími 65 let a pacienty ve věku 65 let a více nebyly pozorovány žádné větší rozdíly v účinnosti či bezpečnosti. U starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) není vyžadována žádná specifická úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s duvelisibem u všech podskupin pediatrické populace od narození až do méně než 18 let v indikaci léčba malignit ze zralých B-buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozice duvelisibu se zvýšila způsobem úměrným dávce v rozmezí dávek od 8 mg do 75 mg (0,3 až 3násobek doporučené dávky) po jednorázové dávce. Úměrnost dávce po opakovaných dávkách nebyla stanovena.

V ustáleném stavu po podávání duvelisibu pacientům v dávce 25 mg dvakrát denně byl geometrický průměr (CV%) maximální koncentrace (C_{max}) 1,5 (64 %) $\mu\text{g/ml}$ a AUC byla 7,9 (77 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost 25 mg duvelisibu po jednorázové perorální dávce u zdravých dobrovolníků činila 42 %. Medián doby do dosažení maximální koncentrace (T_{max}) byl u pacientů 1 až 2 hodiny.

Vliv jídla

Duvelisib lze podávat bez ohledu na jídlo. Podání jednorázové dávky duvelisibu s vysokotučným jídlem (tuk představoval přibližně 50 % celkové kalorické hodnoty jídla) snížilo C_{max} o přibližně 37 % a snížilo AUC o přibližně 6 % oproti podmínkám lačnění.

Distribuce

Duvelisib se váže na protein z více než 95 %. Průměrný poměr koncentrace v krvi ku plazmě byl 0,5. Geometrický průměr (CV%) zdánlivého objemu distribuce při ustáleném stavu (V_{ss}/F) je 28,5 l (62 %).

Biotransformace

Duvelisib je primárně metabolizován cytochromem P450 CYP3A4. Hlavním metabolitem je IPI-656, který je farmakologicky neaktivní na klinicky pozorovaných úrovních expozice.

Eliminace

Geometrický průměr (CV%) zdánlivé systémové clearance při ustáleném stavu je 4,2 l/h (56 %) u pacientů s lymfomem nebo leukemií. Geometrický průměr (CV%) poločas eliminace duvelisibu je 4,7 hodin (57 %) během 0–8 hodin po dávce.

Vylučování

Po podání jednorázové 25mg perorální dávce radioaktivně značeného duvelisibu bylo 79 % radioaktivity vyloučeno ve stolici (11 % v nezměněné podobě) a 14 % bylo vyloučeno v moči (1 % v nezměněné podobě). Tyto údaje byly stanoveny u zdravých subjektů.

Studie lékových interakcí *in vitro*

Duvelisib je substrátem P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein, BCRP). Duvelisib je po podání perorální dávky ve vysoké míře absorbován, a proto se neočekává žádný klinicky významný vliv inhibitorů P-gp a BCRP.

Studie *in vitro* v kombinaci s lidskými farmakokinetickými (FK) údaji získanými *in vivo* naznačují, že klinicky významné lékové interakce duvelisibu a jeho hlavního metabolitu IPI-656 se substráty OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP nebo P-gp jsou nepravděpodobné. Proto se má za to, že není nutné provádět studie interakcí s P-gp, BCRP a CYP2C8.

Jak duvelisib, tak IPI-656 byly identifikovány jako přímé inhibitory CYP2C8 a CYP3A4 a rovněž jako na metabolismu závislé inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.5). Simulace ukázaly, že při supratherapeutických dávkách může být duvelisib mírným inhibitorem CYP2C8, což pravděpodobně nepovede ke klinicky významným interakcím.

Zvláštní skupiny pacientů

Věk (18 až 90 let), pohlaví, rasa, porucha funkce ledvin (clearance kreatininu 23 až 80 ml/min), porucha funkce jater (Child-Pughova třída A, B a C) a tělesná hmotnost (40 až 154 kg) neměly žádný klinicky významný vliv na expozici duvelisibu.

Farmakokinetika duvelisibu byla velmi variabilní u subjektů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater. Geometrický průměr $AUC_{0-\infty}$ duvelisibu u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater byl nižší (do 20 %) v porovnání s expozicí pozorovanou u zdravých subjektů a činil 89 %, 94 % a 81 % expozice pozorované u zdravých subjektů a nepovažovalo se to za klinicky významné. Expozice u subjektů se středně těžkou a těžkou poruchou byly velmi variabilní (CV% 46–67 %) a tyto pacienty je nutné pečlivě sledovat s ohledem na nežádoucí účinky (viz bod 4.4). Expozice naměřené u pacientů s rakovinou byly přibližně 2násobně vyšší než expozice pozorované u zdravých subjektů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u potkana a opice makaka jávského souvisely nežádoucí účinky zejména s očekávanou přehnanou farmakologií, včetně nežádoucích účinků na lymfatické tkáň, kostní dřeň a hematologické parametry při expozicích volnému duvelisibu v 8 až 16násobné dávce odpovídající celkové dávce duvelisibu rovnající se 2 až 11násobku maximální doporučené dávky u člověka (maximum recommended human dose, MRHD) 25 mg dvakrát denně.

Duvelisib nevyvolal genetické poškození ve zkouškách *in vitro* ani *in vivo*.

Ve studiích k nalezení rozmezí dávky a pivotní studii embryofetální vývojové toxicity u potkanů a králíků vyvolal duvelisib (volná frakce) embryofetální vývojovou toxicitu pouze při rozpětí expozice v plazmě >25násobek dávky 25 mg dvakrát denně u člověka (MRHD), což odpovídá 4 až 5násobným celkovým plazmatickým koncentracím.

Studie fertility nebyly s duvelisibem provedeny. Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách byly pozorovány histologické nálezy u samců a samic potkanů, které zahrnovaly varlata (seminiferální epiteliální atrofie, snížená hmotnost, měkká varlata) a nadvarlata (malá velikost, oligo/aspermie) u samců a vaječníky (snížená hmotnost) a dělohu (atrofie) u samic.

Studie kancerogenity nebyly s duvelisibem provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Kros повідon
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza

Obal tobolky

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)

Tiskařská barva černá

Šelak
Černý oxid železitý (E 172)
Propylenglykol
Koncentrovaný roztok amoniaku

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Copiktra 15 mg tvrdé tobolky

4 roky

Copiktra 25 mg tvrdé tobolky

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Copiktra 15 mg tvrdé tobolky

Bezpečnostní blistry PVC-PE-PCTFE / hliník
Velikost balení: 28denní krabička obsahující 56 tobolek (2 blistry po 28 tobolekách)

Copiktra 25 mg tvrdé tobolky

Bezpečnostní blistry PVC-PE-PCTFE / hliník
Velikost balení: 28denní krabička obsahující 56 tobolek (2 blistry po 28 tobolekách)

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. května 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Jméno a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Millmount Healthcare Limited (obchodující jako PCI Pharma Services)
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Copiktra 15 mg tvrdé tobolky
duvelisibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje duvelisibum 15 mg (ve formě duvelisibum monohydricum)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

56 tvrdých tobolek (2 blistry po 28 tobolekách)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1542/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Copiktra 15 mg tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM POUZDRU OBSAHUJÍCÍM BLISTR

VNĚJŠÍ POUZDRO

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Copiktra 15 mg tvrdé tobolky
duvelisibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje duvelisibum 15 mg (ve formě duvelisibum monohydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

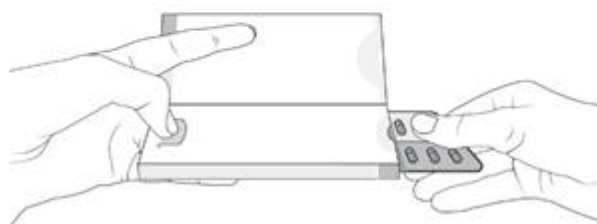
4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

1. Zde stiskněte a držte



POKYNY PRO OTEVŘENÍ

1. Jemně stiskněte tlačítko nehtem palce a držte jej stlačené.
2. Vytáhněte kartičku s léky.
3. Najděte na kartičce správnou denní tabletu, vytlačte ji a užijte.
4. Pro zavření vraťte kartičku zpět do obalu.

2. Zde vytáhněte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1542/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Copiktra 15 mg tvrdé tobolky
duvelisibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Secura Bio Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Copiktra 25 mg tvrdé tobolky
duvelisibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje duvelisibum 25 mg (ve formě duvelisibum monohydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

56 tvrdých tobolek (2 blistry po 28 tobolekách)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1542/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Copiktra 25 mg tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM POUZDRU OBSAHUJÍCÍM BLISTR

VNĚJŠÍ POUZDRO

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Copiktra 25 mg tvrdé tobolky
duvelisibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje duvelisibum 25 mg (ve formě duvelisibum monohydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

1. Zde stiskněte a držte



POKYNY PRO OTEVŘENÍ

1. Jemně stiskněte tlačítko nehtem palce a držte jej stlačené.
2. Vytáhněte kartičku s léky.
3. Najděte na blistrové kartičce správnou denní tabletu, vytlačte ji a užíjte.
4. Pro zavření vraťte kartičku zpět do obalu.

2. Zde vytáhněte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1542/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Copiktra 25 mg tvrdé tobolky
duvelisibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Secura Bio Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Copiktra 15 mg tvrdé tobolky

Copiktra 25 mg tvrdé tobolky
duvelisibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Copiktra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Copiktra užívat
3. Jak se přípravek Copiktra užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Copiktra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Copiktra a k čemu se používá

Copiktra je protirakovinný léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku duvelisib. Působí tak, že blokuje účinky enzymů nutných pro růst a přežití B-lymfocytů (druh bílých krvinek). Tyto enzymy jsou u určitých rakovinných bílých krvinek nadměrně aktivní a jejich blokováním může přípravek Copiktra usmrtit a snížit počet rakovinných B-lymfocytů.

Přípravek Copiktra se používá k léčbě nádorových onemocnění B-lymfocytů zvaných

- chronická lymfocytární leukemie (nebo malobuněčný lymfocytární lymfom),
- folikulární leukemie.

U těchto onemocnění se B-lymfocyty příliš rychle množí a žijí příliš dlouho, takže jich je v krvi nebo mízních (lymfatických) uzlinách příliš mnoho. Přípravek Copiktra se používá v případech, kdy pacienti již byli léčeni nejméně 2 jinými terapiemi, které neúčinkovaly nebo přestaly účinkovat.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Copiktra užívat

Neužívejte přípravek Copiktra

- jestliže jste alergický(á) na duvelisib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, než začnete přípravek Copiktra užívat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Copiktra se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem,

- jestliže máte infekci. Infekce se musí vyléčit před zahájením užívání přípravku Copiktra.

- jestliže máte střevní potíže,
- jestliže máte problémy s plícemi nebo s dýcháním.

Infekce

Infekce jsou během léčby přípravkem Copiktra časté a mohou být závažné a vést k úmrtí. Okamžitě informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže máte během léčby přípravkem Copiktra horečku, zimnici nebo jiné známky infekce. Lékař Vám může předepsat další lék, zatímco užíváte přípravek Copiktra, aby se zabránilo určitým druhům infekce.

Průjem nebo zánět střev

Průjem nebo zánět střev (kolitida) jsou během léčby přípravkem Copiktra časté a mohou být závažné a vést k úmrtí. Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže se u Vás objeví nebo zhorší průjem, jestliže máte ve stolici hlen nebo krev nebo pokud máte silnou bolest břicha. Lékař nebo lékárník by Vám měl předepsat lék na pomoc s průjmem a nejméně jednou týdně Vás kontrolovat. Máte-li těžký průjem nebo na něj neúčinkují protiprůjmové léky, budete možná potřebovat léčbu steroidním léčivým přípravkem.

Kožní reakce

Přípravek Copiktra může způsobit vyrážku a další kožní reakce, které mohou být závažné a vést k úmrtí. Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud se u Vás objeví nebo zhorší kožní vyrážka či jiné kožní reakce během léčby přípravkem Copiktra, včetně:

- boláků nebo vředů na kůži, rtech nebo v ústech,
- silné vyrážky s puchýři nebo olupováním kůže,
- vyrážky se svěděním,
- vyrážky s horečkou.

Lékař Vám možná bude muset předepsat léky, včetně steroidního léčivého přípravku, k léčbě kožní vyrážky nebo jiných kožních reakcí.

Zánět plic

Přípravek Copiktra může způsobit zánět plic, který může být závažný a vést k úmrtí. Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud se u Vás objeví nebo zhorší kašel nebo dechové potíže. Lékař Vám možná provede vyšetření plic, pokud budete mít dechové potíže. Lékař Vás může léčit steroidním léčivým přípravkem, pokud se u Vás rozvine zánět plic, který není způsobený infekcí.

Zvýšené jaterní enzymy

Přípravek Copiktra může způsobit abnormální hodnoty v krevních testech jaterní funkce. Lékař bude během léčby přípravkem Copiktra kontrolovat, zda se u Vás neobjevují jaterní potíže. Okamžitě informujte svého lékaře, jestliže se u Vás objeví příznaky jaterních potíží, včetně zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka), bolesti břicha, snadnější tvorby modřin a krvácení, než je normální.

Krevní obraz

U pacientů léčených přípravkem Copiktra se může objevit snížený počet bílých krvinek (neutropenie) a snížení červených krvinek (anemie). Obojí může být závažné. Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krevní obraz. Okamžitě informujte svého lékaře, jestliže se u Vás objeví horečka nebo jakékoli známky infekce, jestliže se cítíte unavený(á) nebo Vás bolí hlava.

Jestliže se u Vás během léčby přípravkem Copiktra objeví některý z výše uvedených závažných nežádoucích účinků, může Vás lékař léčbu pozastavit, změnit dávku přípravku Copiktra nebo úplně ukončit léčbu přípravkem Copiktra.

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek dětem nebo dospívajícím do 18 let, protože u této věkové skupiny nebyl přípravek studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Copiktra

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to důležité, protože přípravek Copiktra

může ovlivnit způsob, jakým jiné léky působí, a některé jiné léky mohou ovlivnit způsob, jakým působí přípravek Copiktra.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků:

- **alfentanil, fentanyl, methadon, buprenorfin/naloxon**, léky používané k úlevě od bolesti,
- **alfuzosin**, lék používaný k léčbě zvětšené prostaty,
- **amiodaron, bepridil, disopyramid, lidokain, chinidin**, léky používané k léčbě srdečních potíží,
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil**, léky používané k léčbě vysokého krevního tlaku a srdečních potíží,
- **amprenavir, atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir**, léky používané k léčbě HIV infekce,
- **aprepitant**, lék používaný k prevenci zvracení,
- **boceprevir, telaprevir**, léky používané k léčbě hepatitidy C (žloutenky typu C),
- **bosentan**, lék používaný k léčbě plicní hypertenze (vysoký tlak), což je plicní onemocnění vedoucí k dechovým potížím,
- **budesonid, flutikason**, steroidní léky používané k léčbě senné rýmy a astmatu, a **salmeterol** používaný k léčbě astmatu,
- **buspiron, kyselina klorazepová, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, léky používané k léčbě neurologických onemocnění,
- **karbamazepin, mefenytoin, fenytoin**, léky používané k prevenci epileptických záchvatů,
- **cyklosporin, sirolimus, takrolimus**, léky používané k prevenci odmítnutí orgánu po transplantaci,
- **ciprofloxacin, klarithromycin, erythromycin, nafcilin, telithromycin**, léky používané k léčbě bakteriálních infekcí,
- **cisaprid**, lék používaný k úlevě od určitých žaludečních potíží,
- **kolchicin**, lék používaný k léčbě dny,
- **konivaptan**, lék používaný k léčbě srdečních potíží,
- **dabigatran, warfarin**, léky používané k prevenci krevních sraženin,
- **dasatinib, imatinib, nilotinib, paklitaxel, vinblastin, vinkristin**, léky používané k léčbě nádorových onemocnění,
- **dihydroergotamin, ergotamin**, léky používané k léčbě migrény,
- **flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol**, léky používané k léčbě plísňových infekcí,
- **midazolam, triazolam**, užíváné ústy jako pomoc při usnutí nebo k úlevě od úzkosti,
- **modafinil**, lék používaný k léčbě nadměrné spavosti,
- **perorální (užívaná ústy) nebo implantovaná hormonální antikoncepce** používaná k zabránění otěhotnění,
- **pimozid**, lék používaný k léčbě abnormálních myšlenek nebo pocitů,
- **kvetiapin**, lék používaný k léčbě schizofrenie, bipolární poruchy a depresivní poruchy,
- **rifabutin, rifampicin**, léky používané k léčbě bakteriálních infekcí, včetně tuberkulózy,
- **sildenafil, tadalafil**, léky používané k léčbě impotence a plicní hypertenze – plicního onemocnění, které vede k dechovým potížím,
- „**statinové**“ léky, jako je **atorvastatin, lovastatin, simvastatin**, používané ke snížení cholesterolu,
- **třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)**, rostlinný lék používaný k léčbě deprese a úzkosti,
- **trazodon**, lék používaný k léčbě deprese.

Přípravek Copiktra s jídlem a pitím

Vyvarujte se pití grapefruitové šťávy. Grapefruitová šťáva může ovlivnit způsob, jakým přípravek Copiktra působí.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Před užíváním přípravku Copiktra se má provést těhotenský test.

Přípravek Copiktra se nemá podávat během těhotenství.

Pokud během léčby přípravkem Copiktra otěhotníte, informujte o tom co nejdříve svého lékaře.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Copiktra vylučuje do lidského mateřského mléka. Po dobu léčby přípravkem Copiktra a alespoň 1 měsíc po poslední dávce nekojte.

Antikoncepce

Během léčby a nejméně 1 měsíc po poslední dávce přípravku Copiktra používejte účinnou antikoncepci, která zahrnuje dvě formy spolehlivé antikoncepce.

Antikoncepční pilulky

Není známo, zda přípravek Copiktra snižuje účinnost antikoncepční pilulky. Pokud během léčby přípravkem Copiktra užíváte antikoncepční pilulku, musíte rovněž používat bariérovou metodu antikoncepce (například kondomy). Poradte se s lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek Copiktra měl vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Copiktra užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Doporučená dávka přípravku Copiktra je 25 mg užívaných ústy dvakrát denně. Lékař Vám však může dávku přípravku Copiktra změnit nebo Vás požádat, abyste ho přestal(a) užívat, pokud se u Vás objeví konkrétní nežádoucí účinky. Neměňte svou dávku ani nepřestávejte přípravek Copiktra užívat bez porady se svým lékařem.

Tobolky přípravku Copiktra polykejte celé.

Tobolky neotvírejte, nelámejte ani nekousejte. Přípravek Copiktra můžete užívat s jídlem nebo mezi jídly. Máte-li potíže tyto tobolky spolknout, sdělte to svému lékaři nebo pečovateli.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Copiktra, než jste měl(a)

Jestliže užijete příliš mnoho přípravku Copiktra, okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka nebo navštivte nejbližší nemocniční pohotovost. Vezměte si s sebou lék a tuto příbalovou informaci, abyste mohl(a) snadno popsat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Copiktra

Dbejte na to, abyste nevynechal(a) dávku přípravku Copiktra. Pokud zmeškáte dávku přípravku Copiktra o méně než 6 hodin, vezměte si okamžitě zmeškanou dávku a poté užijte další dávku v obvyklou dobu. Pokud dávku zmeškáte o více než 6 hodin, počkejte a užijte další dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tobolku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Copiktra

Pokud Vám to nenařídí lékař, nepřestávejte tento léčivý přípravek užívat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné.

Jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc:

- horečka, zimnice nebo jiné známky infekce,
- nový nebo zhoršující se průjem, hlen nebo krev ve stolici nebo silná bolest břicha,
- nová nebo zhoršující se kožní vyrážka nebo jiné kožní reakce včetně
 - boláků nebo vředů na kůži, rtech nebo v ústech,
 - silné vyrážky s puchýři nebo olupováním kůže,
 - vyrážky se svěděním a/nebo horečkou,
- nový nebo zhoršující se kašel nebo dechové potíže.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- infekce horních a dolních cest dýchacích, plicní infekce (zápal plic),
- pokles počtu některých bílých krvinek (neutropenie),
- pokles počtu červených krvinek (anémie),
- pokles počtu krevních destiček, které pomáhají krvi se srážet (trombocytopenie),
- snížená chuť k jídlu,
- bolest hlavy,
- dušnost,
- kašel,
- zánět střev (kolitida), průjem (vodnatá, řídká nebo měkká stolice), zvracení, pocit na zvracení, bolest břicha,
- obtíže při vyprazdňování (zácpa),
- kožní vyrážka s puchýři,
- bolest svalů, kostí (muskuloskeletální bolest) a kloubů (artralgie),
- horečka,
- pocit únavy nebo slabosti,
- zvýšená hladina specifické bílkoviny v krvi, která je měřítkem funkce slinivky břišní,
- zvýšená hladina jaterních enzymů zjištěná krevními testy.

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- infekce, která se může šířit do životně důležitých orgánů a způsobovat jejich nesprávnou funkci (seps),
- zánět plic (pneumonitida, charakterizovaná kašlem a dechovými potížemi).

Méně časté: mohou postihnout až 1 osobu ze 100

- závažné olupování kůže, které může vést k úmrtí (toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, léková vyrážka se zvýšeným počtem bílých krvinek (eozinofilie) a příznaky postihujícími celé tělo).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Copiktra uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Copiktra obsahuje

- Léčivou látkou je duvelisibum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje duvelisibum 15 mg nebo 25 mg (ve formě duvelisibum monohydricum).
- Dalšími složkami jsou:
obsah tobolky: koloidní bezvodý oxid křemičitý, krosповidon, magnesium-stearát, mikrokrystalická celulóza,
obal tobolky: želatina, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172),
černý tiskařský inkoust: šelak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol, koncentrovaný roztok amoniaku.

Jak přípravek Copiktra vypadá a co obsahuje toto balení

Copiktra 15 mg tvrdé tobolky

- Neprůhledná růžová tobolka s nápisem „duv 15 mg“ vytištěným černým inkoustem na těle tobolky.
- Velikost balení: 28denní krabička obsahující 56 tobolek (2 blistry po 28 tobolekách)

Copiktra 25 mg tvrdé tobolky

- Neprůhledná tobolka s bílým až téměř bílým tělem a oranžovým víčkem s nápisem „duv 25 mg“ vytištěným černým inkoustem na těle tobolky.
- Velikost balení: 28denní krabička obsahující 56 tobolek (2 blistry po 28 tobolekách)

Držitel rozhodnutí o registraci

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irsko

Výrobce

Millmount Healthcare Limited (obchodující jako PCI Pharma Services)
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.