

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Copiktra 15 mg tvrde kapsule

Copiktra 25 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Copiktra 15 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 15 mg duvelisiba (u obliku hidrata).

Copiktra 25 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 25 mg duvelisiba (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Copiktra 15 mg tvrde kapsule

Neprozirne, ružičaste, tvrde kapsule od želatine, veličine br. 2 s oznakom „duv 15 mg” otisnutom crnom tintom. Dimenzije: otprilike 18 mm x 6 mm (duljina i promjer).

Copiktra 25 mg tvrde kapsule

Neprozirne, bijele do gotovo bijele i narančaste, tvrde kapsule od želatine, veličine br. 2 s oznakom „duv 25 mg” otisnutom crnom tintom. Dimenzije: otprilike 18 mm x 6 mm (duljina i promjer).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Monoterapija lijekom Copiktra indicirana je za liječenje odraslih bolesnika s:

- relapsnom ili refraktornom kroničnom limfocitnom leukemijom (CLL) nakon najmanje dvije prethodne terapije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)
- folikularnim limfomom (FL) koji nije reagirao na najmanje dvije prethodne sistemske terapije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Copiktra treba voditi liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Doziranje

Preporučena doza iznosi 25 mg duvelisiba dvaput dnevno. Ciklus se sastoji od 28 dana. S liječenjem treba nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Odgodene ili propuštene doze

Ako propuste dozu za manje od 6 sati, bolesnike je potrebno savjetovati da propuštenu dozu uzmu odmah, a sljedeću dozu kako je uobičajeno. Ako je doza propuštena za više od 6 sati, bolesnike je potrebno savjetovati da pričekaju i uzmu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Izmjene doze u slučaju istodobne primjene inhibitora CYP3A4

Kada se lijek primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol), dozu lijeka Copiktra potrebno je smanjiti na 15 mg dvaput dnevno [vidjeti dio 4.5]. Prilagodba doze nije potrebna kada se lijek primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorima CYP3A4 (npr. flukonazol), ali je potrebno pomno pratiti moguće nuspojave duvelisiba.

Izmjene doze u slučaju nuspojava

Toksičnosti je potrebno zbrinjavati u skladu s Tablicom 1, smanjenjem doze, odgodom ili trajnim prekidom primjene lijeka Copiktra.

Tablica 1: Izmjene doze lijeka Copiktra i zbrinjavanje toksičnosti

Toksičnost	Stupanj nuspojave	Preporučeno zbrinjavanje
Nehematološke nuspojave		
Infekcije	Infekcija 3. ili višeg stupnja	<ul style="list-style-type: none">• Prekinuti primjenu lijeka Copiktra do povlačenja• Nastaviti liječenje istom ili smanjenom dozom (25 mg ili 15 mg dvaput dnevno)
	Klinička citomegalovirusna infekcija ili viremija (pozitivan PCR test ili antigenski test)	<ul style="list-style-type: none">• Prekinuti primjenu lijeka Copiktra do povlačenja• Nastaviti liječenje istom ili smanjenom dozom (25 mg ili 15 mg dvaput dnevno)• Ako se nastavi primjena lijeka Copiktra, pratiti bolesnike kako bi se utvrdilo je li došlo do ponovne aktivacije citomegalovirusne infekcije (provedbom PCR testa ili antigenog testa) barem na mjesečnoj osnovi. U kliničkim ispitivanjima iNHL-a, FL-a (IPI-145-06) i CLL-a/SLL-a (IPI-145-07) ishodi započinjanja s istom dozom ili smanjenjem usporedivi su
	PJP	<ul style="list-style-type: none">• U slučaju sumnje na PJP prekinuti primjenu lijeka Copiktra do evaluacije• U slučaju potvrđenog PJP-a trajno prekinuti primjenu lijeka Copiktra
Neinfektivni proljev ili kolitis	Blagi/umjereni proljev (1. – 2. stupanj, do 6 stolica dnevno više u odnosu na početno stanje) koji reagira na antidijaroike ILI Asimptomatski (1. stupnja) kolitis	<ul style="list-style-type: none">• Bez izmjene doze• Po potrebi započeti potpuno liječenje antidijaroicima• Nadzirati barem jedanput tjedno do povlačenja

Toksičnost	Stupanj nuspojave	Preporučeno zbrinjavanje
	Blagi/umjereni proljev (1. – 2. stupanj, do 6 stolica dnevno više u odnosu na početno stanje) koji ne reagira na antidijaroike	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinuti primjenu lijeka Copiktra do povlačenja • Započeti potporno liječenje steroidima koji djeluju na crijeva (npr. budezonid) • Nadzirati barem jedanput tjedno do povlačenja • Nastaviti liječenje smanjenom dozom (15 mg dvaput dnevno)
	Bol u abdomenu, sluz ili krv u stolici, promijenjeni ritam pražnjenja crijeva, peritonealni znakovi ILI Teški proljev (3. stupanj, > 6 stolica dnevno više u odnosu na početno stanje)	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinuti primjenu lijeka Copiktra do povlačenja • Pokrenuti potporno liječenje steroidima koji djeluju na crijeva (npr. budezonid) ili sistemskim steroidima • Nadzirati barem jedanput tjedno do povlačenja • Nastaviti liječenje smanjenom dozom (15 mg dvaput dnevno) • Kod ponovljenog proljeva 3. stupnja ili ponovljenog kolitisa bilo kojeg stupnja, trajno prekinuti primjenu lijeka Copiktra
	Opasan po život	<ul style="list-style-type: none"> • Trajno prekinuti primjenu lijeka Copiktra
Kožne reakcije	1. – 2. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> • Bez izmjene doze • Započeti potporno liječenje emolijensima, antihistaminicima (za pruritus) ili topikalnim steroidima • Pažljivo pratiti
	3. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinuti primjenu lijeka Copiktra do povlačenja • Pregledati sve lijekove koji se istodobno primjenjuju i prekinuti liječenje lijekovima koji potencijalno doprinose događaju • Pokrenuti potporno liječenje steroidima (topikalnim ili sistemskim) i antihistaminicima za pruritus • Nadzirati barem jedanput tjedno do povlačenja • Nastaviti liječenje smanjenom dozom (15 mg dvaput dnevno) • Ako ne dođe do poboljšanja teške kožne reakcije, ako dođe do pogoršanja teške kožne reakcije ili ako se teška kožna reakcija ponovi, trajno prekinuti primjenu lijeka Copiktra
	Opasne po život	<ul style="list-style-type: none"> • Trajno prekinuti primjenu lijeka Copiktra
	SJS, TEN, DRESS (bilo koji stupanj)	<ul style="list-style-type: none"> • Trajno prekinuti primjenu lijeka Copiktra za bilo koji stupanj
Pneumonitis pri čemu ne postoji sumnja na uzrok infekcije	Umjereni simptomatski pneumonitis (2. stupanj)	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinuti primjenu lijeka Copiktra • Liječiti terapijom sistemskim steroidima • Ako se pneumonitis ublaži do 0. ili 1. stupnja, primjena lijeka Copiktra može se nastaviti pri smanjenoj dozi (15 mg dvaput dnevno) • Ako se ponovno pojavi neinfektivni pneumonitis ili ako bolesnik ne reagira na terapiju steroidima, prekinuti primjenu lijeka Copiktra
	Teški pneumonitis (3. stupanj) ili pneumonitis	<ul style="list-style-type: none"> • Trajno prekinuti primjenu lijeka Copiktra • Liječiti terapijom sistemskim steroidima

Toksičnost	Stupanj nuspojave	Preporučeno zbrinjavanje
	opasan po život	
Povećana razina ALT-a/AST-a	3 do 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (GGN) (2. stupanj)	<ul style="list-style-type: none"> Zadržati dozu lijeka Copiktra Nadzirati barem jedanput tjedno do vraćanja na vrijednost $< 3 \times \text{GGN}$
	> 5 do $20 \times \text{GGN}$ (3. stupanj)	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu lijeka Copiktra i nadzirati barem jedanput tjedno do vraćanja na vrijednost $< 3 \times \text{GGN}$ Nastaviti liječenje istom dozom lijeka Copiktra (25 mg dvaput dnevno) za prvu pojavu ili smanjenom dozom (15 mg dvaput dnevno) za sljedeće pojave
	$> 20 \times \text{GGN}$ (4. stupanj)	<ul style="list-style-type: none"> Trajno prekinuti primjenu lijeka Copiktra
Hematološke nuspojave		
Neutropenija	Apsolutni broj neutrofila (ABN) $0,5$ do $1,0 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Zadržati dozu lijeka Copiktra Nadzirati ABN barem jedanput tjedno
	ABN manji od $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu lijeka Copiktra Nadzirati ABN do $> 0,5 \times 10^9/l$ Nastaviti liječenje istom dozom lijeka Copiktra (25 mg dvaput dnevno) za prvu pojavu ili smanjenom dozom (15 mg dvaput dnevno) za sljedeće pojave
Trombocitopenija	Broj trombocita 25 do $< 50 \times 10^9/l$ (3. stupanj) s krvarenjem 1. stupnja	<ul style="list-style-type: none"> Bez izmjene doze Nadzirati broj trombocita barem jedanput tjedno
	Broj trombocita 25 do $< 50 \times 10^9/l$ (3. stupanj) s krvarenjem 2. stupnja ili broj trombocita $< 25 \times 10^9/l$ (4. stupanj)	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu lijeka Copiktra Nadzirati broj trombocita do $\geq 25 \times 10^9/l$ i povlačenja krvarenja (ako je to primjenjivo) Nastaviti liječenje istom dozom lijeka Copiktra (25 mg dvaput dnevno) za prvu pojavu ili nastaviti smanjenom dozom (15 mg dvaput dnevno) za sljedeće pojave

Pokrate: ALT = alanin aminotransferaza; ABN = apsolutni broj neutrofila; AST = aspartat aminotransferaza; DRESS = reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima; PCR = lančana reakcija polimeraze; PJP = upala pluća uzrokovana gljivicom *Pneumocystis jirovecii*; SJS = Stevens-Johnsonov sindrom; TEN = toksična epidermalna nekroliza; GGN = gornja granica normalnih vrijednosti

Napomena: Prekid primjene doze > 42 dana zbog toksičnosti povezane s liječenjem dovest će do trajnog prekida liječenja

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna posebna prilagodba doze u starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Za teško oštećenje funkcije bubrega i oštećenje bubrega u završnom stadiju, s dijalizom ili bez dijalize, nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre u stadiju A, B i C prema klasifikaciji Child-Pugh nije potrebna prilagodba početne doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost duvelisiba u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Ne postoji relevantna primjena duvelisiba u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju CLL-a i FL-a.

Način primjene

Lijek Copiktra namijenjen je za peroralnu primjenu i može se uzimati s hranom i bez hrane. Kapsule treba progutati cijele. Bolesnike treba savjetovati da ne otvaraju, ne lome i ne žvaču kapsule.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Sigurnost i djelotvornost duvelisiba nakon prethodnog uzimanja idelalisiba nisu utvrđene.

Infekcije

U bolesnika koji su primali duvelisib zabilježene su ozbiljne infekcije, pa i infekcije sa smrtnim ishodom. Najčešće ozbiljne infekcije bile su upala pluća, sepsa i infekcije donjeg dišnog sustava. Medijan vremena do pojave infekcije bilo kojeg stupnja iznosio je 3 mjeseca, pri čemu je 75 % slučajeva nastalo u roku od 6 mjeseci (vidjeti dio 4.8).

Prije početka primjene duvelisiba potrebno je izliječiti sve infekcije. Tijekom trajanja liječenja bolesnici trebaju biti pod nadzorom radi utvrđivanja moguće infekcije, uključujući respiratorne znakove i simptome. Bolesnicima treba savjetovati da odmah prijave sve nove infekcije i pogoršavanje postojećih infekcija (vidjeti Tablicu 1. za zbrinjavanje nuspojava).

U bolesnika koji su primali duvelisib zabilježeni su slučajevi ozbiljne upale pluća uzrokovane gljivicom *Pneumocystis jirovecii*, pa i oni sa smrtnim ishodom. Zbog toga svi bolesnici trebaju primiti profilaksu za upalu pluća uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii* (vidjeti Tablicu 1.). U bolesnika koji su primali duvelisib zabilježena je ponovna aktivacija / prva pojava citomegalovirusne infekcije. Radi sprječavanja citomegalovirusne infekcije, uključujući ponovnu aktivaciju citomegalovirusne infekcije, tijekom liječenja treba razmotriti profilaktičku primjenu antivirusnih lijekova (vidjeti Tablicu 1.).

Preporučena profilaksa

Prije početka primjene duvelisiba potrebno je izliječiti sve infekcije. Tijekom trajanja liječenja bolesnici trebaju biti pod nadzorom radi utvrđivanja moguće infekcije, uključujući respiratorne znakove i simptome. Bolesnicima treba savjetovati da odmah prijave sve nove infekcije i pogoršavanje postojećih infekcija (vidjeti Tablicu 1. za zbrinjavanje nuspojava).

Tijekom liječenja duvelisibom treba davati profilaksu za upalu pluća uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii*. Nakon završetka liječenja duvelisibom, profilaksu za upalu pluća uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii* treba nastaviti davati dok apsolutni broj CD4+ T-stanica ne bude veći od 200 stanica/ μ l.

Primjenu duvelisiba treba prekinuti u bolesnika za koje postoji sumnja na upalu pluća uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii* bilo kojeg stupnja, a u slučaju potvrđene upale pluća uzrokovane gljivicom *Pneumocystis jirovecii* primjenu duvelisiba treba trajno prekinuti.

Radi sprječavanja citomegalovirusne infekcije, uključujući ponovnu aktivaciju citomegalovirusne infekcije, tijekom liječenja duvelisibom treba razmotriti profilaktičku primjenu antivirusnih lijekova.

Proljev ili kolitis

U bolesnika koji su primali duvelisib zabilježeni su ozbiljni slučajevi proljeva ili kolitisa, a neki su imali i smrtni ishod. Medijan vremena do pojave proljeva ili kolitisa bilo kojeg stupnja iznosio je 4 mjeseca, pri čemu se 75 % slučajeva pojavilo u roku od 8 mjeseci. Medijan trajanja događaja iznosio je 0,5 mjeseci. Bolesnicima treba savjetovati da prijave sve nove slučajeve proljeva i pogoršavanje postojećih slučajeva proljeva (vidjeti Tablicu 1. za zbrinjavanje nuspojava) (vidjeti dio 4.8).

Kožne reakcije

U bolesnika koji su primali duvelisib zabilježene su ozbiljne kožne reakcije, uključujući reakcije sa smrtnim ishodom. Slučajevi sa smrtnim ishodom uključivali su reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN). Medijan vremena do pojave kožnih reakcija bilo kojeg stupnja iznosio je 3 mjeseca, pri čemu je medijan trajanja događaja iznosio 1 mjesec (vidjeti dio 4.8).

Značajke kojima su se manifestirali ozbiljni kožni događaji prvenstveno su opisane kao pruritičke, eritematozne ili makulopapularne. Manje česte značajke uključuju egzantem, deskvamaciju, eritrodermiju, ekfolijaciju kože, keratinocitnu nekrozu i papularni osip. Bolesnicima treba savjetovati da prijave sve nove kožne reakcije i pogoršavanje postojećih kožnih reakcija (vidjeti Tablicu 1. za zbrinjavanje nuspojava). Potrebno je preispitati sve lijekove koji se istodobno primjenjuju i trajno prekinuti primjenu lijekova koji možda doprinose događaju.

Pneumonitis

U bolesnika koji su primali duvelisib zabilježeni su ozbiljni slučajevi pneumonitisa bez očitog uzroka infekcije, pa i slučajevi pneumonitisa sa smrtnim ishodom. Medijan vremena do pojave pneumonitisa bilo kojeg stupnja iznosio je 4 mjeseca, pri čemu se 75 % slučajeva pojavilo u roku od 9 mjeseci (vidjeti dio 4.8). Medijan trajanja događaja iznosio je 1 mjesec, pri čemu se 75 % slučajeva povuklo u roku od 2 mjeseca (vidjeti Tablicu 1. za zbrinjavanje nuspojava).

Hepatotoksičnost

U bolesnika koji su primali duvelisib zabilježeno je povećanje razine ALT-a i/ili AST-a 3. i 4. stupnja. U dva posto bolesnika razine ALT-a ili AST-a bile su veće od 3 x gornje granice normalnih vrijednosti (GGN), a ukupni bilirubin bio je veći od 2 x GGN. Medijan vremena do pojave povećanja razine transaminaze bilo kojeg stupnja iznosio je 2 mjeseca, pri čemu je medijan trajanja događaja iznosio 1 mjesec. Za vrijeme liječenja duvelisibom potrebno je nadzirati funkciju jetre, posebno jedanput mjesečno tijekom prva tri mjeseca liječenja. Ova se smjernica primjenjuje na bolesnike kod kojih je došlo do povećanja samo razine ALT-a i AST-a.

Neutropenija

U bolesnika koji su primali duvelisib pojavili su se slučajevi neutropenije 3. ili 4. stupnja. Medijan vremena do pojave neutropenije ≥ 3 . stupnja iznosio je 2 mjeseca, pri čemu se 75 % slučajeva pojavilo u roku od 4 mjeseca. Broj neutrofila treba nadzirati najmanje svaka 2 tjedna tijekom prva 2 mjeseca liječenja duvelisibom.

Induktori enzima CYP3A4

Kada se daje istodobno sa snažnim induktorima enzima CYP3A, izloženost duvelisibu može se smanjiti. Budući da smanjenje koncentracija duvelisiba u plazmi može dovesti do smanjenja njegove djelotvornosti, treba izbjegavati istodobnu primjenu duvelisiba sa snažnim induktorima enzima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Supstrati enzima CYP3A

Duvelisib i njegov glavni metabolit, IPI-656, snažni su inhibitori enzima CYP3A4. Zbog toga duvelisib može biti u interakciji s lijekovima koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A, što može dovesti do povećanih koncentracija drugog lijeka u serumu (vidjeti dio 4.5). Kada se duvelisib istodobno primjenjuje s drugim lijekovima, potrebno je slijediti preporuke u pogledu istodobne primjene s inhibitorima enzima CYP3A4 navedene u sažetku opisa svojstava lijeka tih drugih lijekova. Treba izbjegavati istodobno liječenje duvelisibom i osjetljivim supstratima enzima CYP3A te, ako je to moguće, treba primjenjivati druge lijekove koji su manje osjetljivi na inhibiciju enzima CYP3A4.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku duvelisiba

Snažni i umjereni induktori enzima CYP3A4

Istodobnom primjenom rifampicina, snažnog induktora enzima CYP3A, u dozi od 600 mg jedanput dnevno tijekom 7 dana i peroralnom primjenom jednokratne doze duvelisiba od 25 mg u zdravih odraslih osoba (N = 13) maksimalna koncentracija duvelisiba C_{max} smanjena je za 66 %, a AUC je smanjen za 82 %. Istodobnom primjenom sa snažnim induktorom enzima CYP3A smanjena je površina ispod krivulje koncentracije (AUC) duvelisiba (vidjeti dio 5.2), što može smanjiti djelotvornost duvelisiba. Treba izbjegavati istodobnu primjenu duvelisiba sa snažnim induktorima enzima CYP3A4 (npr. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin, rifampicin, gospina trava).

Istodobnom primjenom etravirina, umjerenog induktora enzima CYP3A, u dozi od 200 mg dvaput dnevno tijekom 10 dana i jednokratnom peroralnom dozom duvelisiba od 25 mg u zdravih odraslih osoba (N = 20) maksimalna koncentracija duvelisiba C_{max} smanjena je za 16 %, a AUC je smanjen za 35 %. Istodobnom primjenom duvelisiba s umjerenim induktorima enzima CYP3A AUC duvelisiba smanjuje se na manje od 1,5 puta manju razinu, pa se smanjenje doze ne preporučuje. Primjeri umjerenih induktora enzima CYP3A4 jesu bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidon. Ako se mora primjenjivati umjereni induktor enzima CYP3A4, bolesnika treba pomno nadzirati radi utvrđivanja mogućeg manjka djelotvornosti. Primjeri: bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidon.

Snažni i umjereni inhibitori enzima CYP3A

Istodobnom primjenom snažnog inhibitora enzima CYP3A ketokonazola (u dozi od 200 mg dvaput dnevno tijekom 5 dana) s peroralnom primjenom jednokratne doze duvelisiba od 10 mg u zdravih odraslih osoba (n = 16) C_{max} duvelisiba povećao se za 1,7 puta, a AUC za 4 puta. Budući da autoinhibicija enzima CYP3A4 ovisi o vremenu, osjetljivost duvelisiba na umjerene i snažne inhibitore enzima CYP3A4 smanjuje se u stanju dinamičke ravnoteže. Na temelju fiziološki zasnovanog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije, procjenjuje se da je povećanje izloženosti duvelisibu ~1,6 puta veće u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s rakom kada se istodobno primjenjuje sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 kao što su ketokonazol i itraconazol.

Dozu duvelisiba treba smanjiti na 15 mg dvaput dnevno kada se primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorom enzima CYP3A4 (vidjeti dio 4.2) (npr. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, klaritromicin, telitromicin, itraconazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol i posakonazol te sok od grejpa).

Na temelju fiziološki zasnovanog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije, procijenjeno je da ne postoji klinički značajan učinak na izloženosti duvelisibu uzrokovan umjerenim inhibitorima enzima CYP3A4 koji se primjenjuju istodobno. Smanjenje doze duvelisiba nije potrebno kada se primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorima enzima CYP3A4 (vidjeti dio 4.2) (npr. aprepitant, ciprofloksacin, konivaptan, krizotinib, ciklosporin, diltiazem, dronedaron, eritromicin, flukonazol, fluvoksamin, imatinib, tofisopam, verapamil).

Učinak duvelisiba na farmakokinetiku drugih lijekova

Supstrati enzima CYP3A4

Istodobnom primjenom višestrukih doza duvelisiba od 25 mg dvaput dnevno tijekom 5 dana uz peroralnu primjenu midazolama, osjetljivog supstrata enzima CYP3A4, u jednokratnoj dozi od 2 mg u zdravih odraslih osoba (N = 14), AUC midazolama povećan je za 4,3 puta, a njegov C_{max} za 2,2 puta. Na temelju fiziološki zasnovanog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije u bolesnika s rakom u stanju dinamičke ravnoteže utvrđeno je da će se C_{max} i AUC midazolama povećati za približno 2,5 puta odnosno ≥ 5 puta. Treba izbjegavati istodobnu primjenu midazolama s duvelisibom.

Duvelisib i njegov glavni metabolit, IPI-656, snažni su inhibitori enzima CYP3A4. Kada se primjenjuje istodobno s duvelisibom, treba razmotriti smanjenje doze supstrata enzima CYP3A4, posebno za lijekove s uskim terapijskim indeksom. Bolesnike je potrebno nadzirati radi utvrđivanja znakova toksičnosti osjetljivog supstrata enzima CYP3A koji se primjenjuje istodobno s duvelisibom. Primjeri osjetljivih supstrata uključuju sljedeće: alfentanil, avanafil, buspiron, konivaptan, darifenacin, darunavir, ebastin, everolimus, ibrutinib, lomitapid, lovastatin, midazolam, naloksegol, nizoldipin, sakvinavir, simvastatin, sirolimus, takrolimus, tipranavir, triazolam, vardenafil, budezonid, dasatinib, dronedaron, eletriptan, eplerenon, felodipin, indinavir, lurasidon, maravirok, kvetiapin, sildenafil, tikagrelor, tolvaptan. Primjeri umjereno osjetljivih supstrata uključuju sljedeće: alprazolam, aprepitant, atorvastatin, kolhicin, eliglustat, pimozid, rilpivirin, rivaroksaban, tadalafil. Ovaj popis nije iscrpan i služi samo kao smjernica. Preporuke o istodobnoj primjeni drugog lijeka s inhibitorima enzima CYP3A4 treba provjeriti u sažetku opisa svojstava lijeka za drugi lijek (vidjeti dio 4.4).

Hormonska kontracepcijska sredstva

Nije poznato smanjuje li duvelisib učinkovitost hormonalnih kontraceptiva. Zbog toga ženama koje uzimaju hormonska kontracepcijska sredstva treba savjetovati da dodatno primjenjuju i mehaničku metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Inhibitori protonske pumpe

Analizom populacijske farmakokinetike utvrđeno je da inhibitori protonske pumpe ne utječu na izloženost lijeku COPIKTRA. Inhibitori protonske pumpe mogu se primjenjivati istodobno s duvelisibom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni duvelisiba u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke u pogledu reproduktivne toksičnosti pri klinički relevantnim razinama izloženosti (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavanje primjene lijeka Copiktra tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se duvelisib i njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Tijekom liječenja lijekom Copiktra i najmanje mjesec dana nakon primanja zadnje doze potrebno je prekinuti dojenje.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učincima duvelisiba na plodnost u ljudi. U štakora su opaženi učinci na testise, ali u majmuna nisu opaženi takvi učinci.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Copiktra ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave (incidencija $\geq 20\%$) jesu proljev ili kolitis, neutropenija, osip, umor, pireksija, kašalj, mučnina, infekcija gornjeg dišnog sustava, upala pluća, mišićno-koštana bol i anemija.

Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave bile su upala pluća, kolitis i proljev.

Tablični popis nuspojava

Zabilježene nuspojave liječenja duvelisibom prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti u Tablici 2. Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave prijavljene u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali duvelisib (N = 442)

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam ili nuspojava	Svi stupnjevi	3. stupanj ili viši stupnjevi
Infekcije i infestacije		
Infekcija donjeg dišnog sustava ¹	Vrlo često	Često
Sepsa	Često	Često
Infekcija gornjeg dišnog sustava ¹	Vrlo često	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Neutropenija ¹	Vrlo često	Vrlo često
Anemija ¹	Vrlo često	Vrlo često
Trombocitopenija ¹	Vrlo često	Vrlo često
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Smanjen apetit	Vrlo često	Manje često
Poremećaji živčanog sustava		
Glavobolja ¹	Vrlo često	Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		
Dispneja ¹	Vrlo često	Često
Pneumonitis ²	Često	Često
Kašalj ¹	Vrlo često	Manje često
Poremećaji probavnog sustava		
Proljev/kolitis ³	Vrlo često	Vrlo često
Mučnina ¹	Vrlo često	Manje često
Povraćanje	Vrlo često	Često
Bol u abdomenu ¹	Vrlo često	Često
Konstipacija	Vrlo često	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Osip ⁴	Vrlo često	Često
Pruritus ¹	Često	Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
Mišićno-koštana bol ¹	Vrlo često	Često
Artralgija	Vrlo često	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Pireksija	Vrlo često	Često
Umor ¹	Vrlo često	Često
Pretrage		
Povećana razina lipaze	Često	Često

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam ili nuspojava	Svi stupnjevi	3. stupanj ili viši stupnjevi
Povećane razine transaminaze ⁵	Vrlo često	Često

¹ Objedinjeni pojam za reakcije s nekoliko preporučenih pojmova

² Pneumonitis obuhvaća preporučene pojmove: pneumonitis, intersticijska bolest pluća, infiltracija pluća

³ Proljev ili kolitis obuhvaća preporučene pojmove: kolitis, enterokolitis, mikroskopski kolitis, ulcerozni kolitis, proljev, hemoragijski proljev

⁴ Osip obuhvaća preporučene pojmove: dermatitis (uključujući alergijski, ekfolijativni, perivaskularni), eritem (uključujući multififormni), osip (uključujući ekfolijativni, eritematozni, folikularni, generalizirani, makularni i papularni, pruritički, pustularni), toksična epidermalna nekroliza i izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, Stevens-Johnsonov sindrom.

⁵ Povećane razine transaminaze obuhvaćaju preporučene pojmove: povećana razina alanin aminotransferaze, povećana razina aspartat aminotransferaze, povećana razina transaminaze, hipertransaminazemija, hepatocelularno oštećenje, hepatotoksičnost

Napomena: Prekid primjene doze > 42 dana zbog toksičnosti povezane s liječenjem dovest će do trajnog prekida liječenja

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

Najčešće ozbiljne infekcije bile su upala pluća, sepsa i infekcije donjeg dišnog sustava. Medijan vremena do pojave infekcije bilo kojeg stupnja iznosio je 3 mjeseca (raspon: 1 dan do 32 mjeseca), pri čemu se 75 % slučajeva pojavilo u roku od 6 mjeseci. Prije početka primjene duvelisiba potrebno je izliječiti infekcije. Bolesnicima treba savjetovati da prijave nove znakove i simptome infekcije ili pogoršanje znakova i simptoma infekcije.

Za zbrinjavanje infekcija vidjeti dijelove 4.2 (Tablica 1) i 4.4.

Proljev i kolitis

Medijan vremena do pojave proljeva ili kolitisa bilo kojeg stupnja iznosio je 4 mjeseca (raspon: 1 dan do 33 mjeseca), pri čemu se 75 % slučajeva pojavilo u roku od 8 mjeseci. Medijan trajanja događaja iznosio je 0,5 mjeseci (raspon: 1 dan do 29 mjeseci; 75. percentil: 1 mjesec). Bolesnicima treba savjetovati da prijave nove slučajeve proljeva ili pogoršanje proljeva.

Neinfektivni pneumonitis

Medijan vremena do pojave pneumonitisa bilo kojeg stupnja iznosio je 4 mjeseca (raspon: 9 dana do 27 mjeseci), pri čemu se 75 % slučajeva pojavilo u roku od 9 mjeseci. Medijan trajanja događaja iznosio je 1 mjesec, pri čemu se 75 % slučajeva povuklo u roku od 2 mjeseca.

Primjenu duvelisiba treba odgoditi u bolesnika koji pokazuju nove ili progresivne znakove i simptome plućne bolesti kao što su kašalj, dispneja, hipoksija, intersticijski infiltrati na radiološkoj snimci ili smanjenje zasićenosti kisikom za više od 5 % te ispitati etiologiju. Ako je pneumonitis infektivan, bolesnicima se može ponovno početi davati duvelisib u prethodnoj dozi nakon povlačenja infekcije te znakova i simptoma plućne bolesti.

Teške kožne reakcije

Medijan vremena do pojave kožnih reakcija bilo kojeg stupnja iznosio je 3 mjeseca (raspon: 1 dan do 29 mjeseci, 75. percentil: 6 mjeseci), pri čemu je medijan trajanja događaja iznosio mjesec dana (raspon: 1 dan do 37 mjeseci, 75. percentil: 2 mjeseca). Teške kožne reakcije obuhvaćaju osip, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Preoziranje

Ako dođe do preoziranja, bolesnika se mora nadzirati radi utvrđivanja toksičnosti (vidjeti dio 4.8). U slučaju preoziranja potrebno je pružiti općenite potporne mjere i liječenje. Bolesnika treba nadzirati kako bi se pratili znakovi i simptomi, laboratorijski parametri i vitalni znakovi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi, inhibitori fosfatidilinozitol 3-kinaze, ATK oznaka: L01EM04

Mehanizam djelovanja

Duvelisib je dvostruki inhibitor fosfatidilinozitol 3-kinaze p110 δ (PI3K- δ) i PI3K- γ . Inhibicijom PI3K- δ izravno se smanjuju proliferacija i preživljenje zloćudnih B-staničnih linija i primarnih tumorskih stanica CLL-a, dok se inhibicijom PI3K- γ smanjuje aktivnost CD4+ T-stanica i makrofaga u tumorskom mikrookolišu koja pruža potporu zloćudnim B-stanicama. Pri dozi od 25 mg dvaput dnevno razine duvelisiba u plazmi možda neće biti dovoljno visoke da uzrokuju dugotrajnu inhibiciju PI3K- γ , a doprinos inhibicije PI3K- γ djelotvornosti možda će biti ograničen.

Elektrofiziologija srca

Učinak višestrukih doza duvelisiba od 25 i 75 mg dvaput dnevno na korigirani QT (QTc) interval ocijenjen je u bolesnika s prethodno liječenim hematološkim zloćudnim bolestima. Nisu opažena povećanja od > 20 ms u QTc intervalu.

Klinička djelotvornost u slučaju relapsnog ili refraktornog CLL-a/SLL-a

IPI-145-07

U okviru randomiziranog, višecentričnog otvorenog ispitivanja (ispitivanje IPI-145-07) duvelisib je uspoređen s ofatumumabom u 319 odraslih bolesnika s CLL-om (N = 312) ili SLL-om (N = 7) nakon barem jednog prethodnog liječenja. Bolesnici nisu bili prikladni za liječenje analognim režimom na temelju purina (u skladu sa smjernicama Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (NCCN) ili Europskog društva medicinske onkologije (ESMO)), uključujući relaps \leq 36 mjeseci nakon režima kemoimunoterapije na temelju purina ili relaps \leq 24 mjeseca nakon režima monoterapije na temelju purina. Bolesnici koji su prethodno primili inhibitore BTK ili PI3K isključeni su iz ispitivanja. Nijedan bolesnik obuhvaćen ispitivanjem prethodno nije primio terapiju inhibitorom BCL-2.

U okviru ispitivanja bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala duvelisib u dozi od 25 mg dvaput dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti ili skupinu koja je primala ofatumumab tijekom 7 ciklusa. Ofatumumab se primjenjivao intravenski u početnoj dozi od 300 mg, koja je nakon tjedan dana povećana na 2000 mg jedanput tjedno za 7 doza, a potom 2000 mg jedanput svaka 4 tjedna za dodatne 4 doze. Liječenje ofatumumabom nakon 7 ciklusa nije bilo dopušteno i nijedan bolesnik nije primio više od 7 ciklusa ofatumumaba.

U ukupnoj populaciji obuhvaćenoj ispitivanjem (160 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala duvelisib, a 159 u skupinu koja je primala ofatumumab), medijan dobi bolesnika iznosio je 69 godina (raspon: 39 do 90 godina) pri čemu je 68 % bolesnika bilo starije od 65 godina, 60 % bili su muškarci, a njih 92 % imalo je funkcionalno stanje prema ljestvici Istočne kooperativne skupine za onkologiju (ECOG) 0 ili 1. Ukupno 61 % bolesnika imalo je fazu Rai \geq I, a njih 39 % imalo je Binet fazu \geq B. Postotak bolesnika s nemutiranim IGHV-om (teški lanac imunoglobulina V-111) iznosio je 71 %. Trideset osam posto (38 %) primilo je jednu prethodnu liniju liječenja, dok je njih 62 % primilo dvije ili više prethodnih linija. Devedeset četiri posto (94 %) bolesnika primilo je prethodnu terapiju alkilatorima, dok je 38 % bolesnika primilo prethodnu terapiju bendamustinom, a 80 % bolesnika

primilo je prethodnu terapiju rituksimabom. Ukupno 60 % bolesnika u skupini koja je primala duvelisib i 71 % u skupini koja je primala ofatumumab prethodno je primalo terapiju analogom purina (ali nisu bili refraktorni u skladu s definicijom IwCLL-a). Na početku liječenja 46 % bolesnika imalo je barem jedan tumor ≥ 5 cm, 24 % bolesnika imalo je dokumentiranu deleciju 17p, 32 % bolesnika imalo je dokumentiranu deleciju 17p i/ili mutaciju *TP53*, a njih 23 % imalo je dokumentiranu deleciju 11q. Medijan vremena od početne dijagnoze iznosio je 7 godina (raspon: 0,3 do 34,7 godina). Medijan vremena od posljednje dijagnoze relapsa/refrakcije iznosio je 2,4 mjeseca (raspon: 0,2 do 80,2 mjeseci). Medijan vremena od posljednje sistemske terapije iznosio je 19,5 mjeseci (raspon: 0,5 do 148,8 mjeseci).

Tijekom randomiziranog liječenja medijan trajanja izloženosti duvelisibu iznosio je 12 mjeseci (raspon: 0,2 do 37), pri čemu je 72 % bolesnika primalo duvelisib barem 6 mjeseci, a njih 49 % barem 12 mjeseci. Medijan trajanja izloženosti ofatumumabu iznosio je 5 mjeseci (raspon: < 0,1 do 6).

Odobrenje lijeka Copiktra temelji se na analizi djelotvornosti i sigurnosti u bolesnika s najmanje 2 prethodne linije liječenja, kojom je utvrđeno da je omjer koristi i rizika bio veći u populaciji koja je primala više terapija u usporedbi s ukupnom populacijom obuhvaćenom ispitivanjem.

U podskupu bolesnika s najmanje 2 prethodne linije liječenja (95 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala duvelisib, a njih 101 u skupinu koja je primala ofatumumab), medijan dobi bolesnika iznosio je 69 godina (raspon: 40 do 90 godina), pri čemu je 70 % bolesnika bilo starije od 65 godina, njih 59 % bili su muškarci, a 88 % bolesnika imalo je funkcionalno stanje prema ECOG-u 0 ili 1. Ukupno 62 % bolesnika imalo je fazu Rai \geq I, a njih 38 % imalo je Binet fazu \geq B. Postotak bolesnika s nemutiranim IGHV-om (teški lanac imunoglobulina V-111) iznosio je 69 %. Četrdeset šest posto (46 %) bolesnika primilo je dvije prethodne linije liječenja, dok je njih 54 % primilo tri ili više prethodnih linija. Devedeset šest posto (96 %) bolesnika primilo je prethodnu terapiju alkilatorima, dok je 51 % bolesnika primilo prethodnu terapiju bendamustinom, a 86 % bolesnika primilo je prethodnu terapiju rituksimabom. Ukupno 70 % bolesnika u skupini koja je primala duvelisib i 77 % u skupini koja je primala ofatumumab prethodno je primalo terapiju analogom purina (ali nisu bili refraktorni u skladu s definicijom IwCLL-a). Na početku liječenja 52 % bolesnika imalo je barem jedan tumor ≥ 5 cm, 22 % bolesnika imalo je dokumentiranu deleciju 17p, 31 % bolesnika imalo je dokumentiranu deleciju 17p i/ili mutaciju *TP53*, a 27 % bolesnika imalo je dokumentiranu deleciju 11q. Medijan vremena od početne dijagnoze iznosio je 8 godina (raspon: 0,9 do 34,7 godina). Medijan vremena od posljednje dijagnoze relapsa/refrakcije iznosio je 2,6 mjeseci (raspon: 0,2 do 69 mjeseci). Medijan vremena od posljednje sistemske terapije iznosio je 15,5 mjeseci (raspon: 0,5 do 107,2 mjeseca).

Tijekom randomiziranog liječenja medijan trajanja izloženosti duvelisibu iznosio je 13 mjeseci (raspon: 0,2 do 37), pri čemu je 80 % bolesnika primalo duvelisib barem 6 mjeseci, a njih 52 % barem 12 mjeseci. Medijan trajanja izloženosti ofatumumabu iznosio je 5 mjeseci (raspon: < 0,1 do 6).

Djelotvornost se temelji na mjeri primarnog ishoda, preživljenju bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (engl. *Independent Review Committee*, IRC). Bolesnike u objema skupinama nastavilo se pratiti radi utvrđivanja progresije bolesti nakon prekida randomiziranog liječenja do početka sljedeće terapije protiv raka. Ostale mjere djelotvornosti obuhvaćale su stopu ukupnog odgovora. Mjere ishoda za djelotvornost, stopa ukupnog odgovora i ukupno preživljenje, utvrđene su kao ključne mjere sekundarnog ishoda za djelotvornost i predviđeno je njihovo uzastopno ispitivanje samo ako je mjera primarnog ishoda preživljenja bez progresije bolesti značajna.

Rezultati su predstavljeni u Tablici 3 i na Slici 1 za podskup bolesnika s najmanje dvjema prethodnim terapijama.

Tablica 3: Djelotvornost u bolesnika s CLL-om nakon barem dvije prethodne terapije (IPI-145-07)

Ishod	DuvelisibN = 95	OfatumumabN = 101
-------	-----------------	-------------------

Ishod	DuvelisibN = 95	OfatumumabN = 101
PFS prema IRC-u		
Medijan PFS-a (95 % CI), u mjesecima ^a	16,4 (12,0; 20,5)	9,1 (7,9; 10,7)
Omjer hazarda (95 % CI), ^b duvelisib/ofatumumab	0,4 (0,27; 0,59)	
p-vrijednost	<0,0001	
Stopa odgovora prema IRC-u		
Stopa ukupnog odgovora, n (%) ^c (95 % CI)	75 (78,9) (70,7; 87,1)	39 (38,6) (29,1; 48,1)
CR, n (%)	0	0
PR, n (%)	75 (78,9)	39 (38,6)
p-vrijednost	<0,0001	
Ukupno preživljenje (engl. overall survival, OS)^d		
Medijan OS-a (95 % CI), u mjesecima ^a	45,2 (35,9; 59,7)	46,9 (33,3; 75,0)
Omjer hazarda (95 % CI), ^b duvelisib/ofatumumab	1,1 (0,7; 1,6)	
p-vrijednost	0,6065	

Pokrate: CI = interval pouzdanosti; CR = potpun odgovor; IRC = neovisno ocjenjivačko povjerenstvo; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; PR = djelomičan odgovor

^a Procjena Kaplan-Meierovom metodom

^b Stratificirani Coxov model proporcionalnog hazarda koristeći slojeve randomiziranja koji se koriste za randomizaciju

^c IWCLL ili revidirani kriteriji odgovora IWG-a s izmjenom za limfocitozu povezanu s liječenjem

^d Analiza ukupnog preživljenja obuhvaća podatke dobivene od ispitanika koji su primali ofatumumab u okviru ispitivanja te koji su nakon toga primali duvelisib u nastavku ispitivanja, na temelju analize populacije predviđene za liječenje. Ispitanike u objema skupinama nastavilo se pratiti radi utvrđivanja ukupnog preživljenja nakon prekida randomiziranog liječenja, neovisno o terapijama koje su naknadno primali. Ukupno preživljenje je ažurirano prema završnoj analizi, sa svim ispitanicima izvan ispitivanja.

Tablica 4: Sažetak PFS-a i stopa odgovora u terapijskim podskupinama u bolesnika s najmanje dvjema prethodnim terapijama – (IPI-145-07)

Ishod prema IRC-u	Duvelisib	Ofatumumab
Delecija 17p/mutacija TP53	N = 29	N = 30
Medijan PFS-a (95 % CI), u mjesecima ^a	12,8 (8,9; 22,1)	8,7 (5,3; 12,6)
Omjer hazarda (95 % CI), ^b duvelisib/ofatumumab	0,36 (0,18; 0,72)	
Stopa ukupnog odgovora, (95 % CI) ^c	72,4 (56,1; 88,7)	36,7 (19,4; 53,9)
Dob ≥ 65	N = 68	N = 69
Medijan PFS-a (95 % CI), u mjesecima ^a	16,4 (10,4; 24,0)	9,2 (8,7; 10,8)
Omjer hazarda (95 % CI), ^b duvelisib/ofatumumab	0,38 (0,24; 0,61)	
Stopa ukupnog odgovora, (95 % CI) ^c	77,9 (68,1; 87,8)	39,1 (27,6; 50,6)
Nemutirani IGHV	N = 65	N = 70
Medijan PFS-a (95 % CI), u mjesecima ^a	17,4 (12,0; 24,0)	9,0 (7,3; 10,7)
Omjer hazarda (95 % CI), ^b duvelisib/ofatumumab	0,27 (0,17; 0,45)	
Stopa ukupnog odgovora, (95 % CI) ^c	86,2 (77,8; 94,6)	40 (28,5; 51,5)

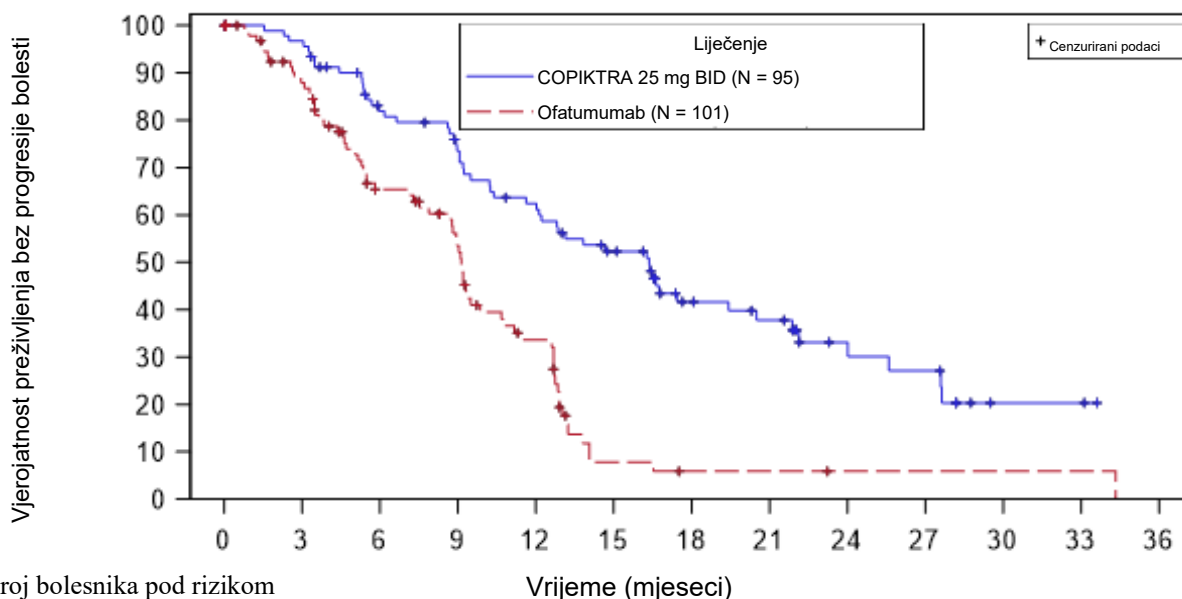
Pokrate: CI = interval pouzdanosti; IRC = neovisno ocjenjivačko povjerenstvo; PFS = preživljenje bez progresije bolesti

^a Procjena Kaplan-Meierovom metodom

^b Coxov model proporcionalnog hazarda

^c IWCLL ili revidirani kriteriji odgovora IWG-a s izmjenom za limfocitozu povezanu s liječenjem

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a po IRC-u u bolesnika s najmanje dvjema prethodnim terapijama (IPI-145-07)



Klinička djelotvornost u slučaju relapsnog ili refraktornog folikularnog limfoma (FL)

IPI-145-06

Djelotvornost duvelisiba u bolesnika s prethodno liječenim folikularnim limfomom (FL) temelji se na višecentričnom ispitivanju s jednom skupinom (ispitivanje IPI-145-06). U tom ispitivanju duvelisib u dozi od 25 mg dvaput dnevno primjenjivao se u 129 bolesnika s indolentnim ne-Hodgkinovim limfomom B-stanica (iNHL, uključujući: FL, n = 83; SLL, n = 28; i limfom marginalne zone [MZL], n = 18) koji su bili refraktorni na rituksimab te na kemoterapiju ili radioimunoterapiju. Refraktorna bolest definirana je kao manje nego djelomična remisija ili relaps u razdoblju od 6 mjeseci nakon posljednje doze. Ispitivanjem nisu obuhvaćeni bolesnici s FL-om stadija 3b, transformacijom velikih stanica, prethodnom alogenom transplantacijom i prethodnom izloženosti inhibitoru PI3K ili inhibitoru Brutonove tirozin kinaze.

Medijan dobi bio je 65 godina (raspon: 30 do 90 godina), pri čemu je 50 % ispitanika bilo starije od 65 godina, a 14 % ispitanika bilo je u dobi od 75 ili više godina, 68 % ispitanika bili su muškarci, a njih 40 % imalo je tumore velike mase (engl. *bulky disease*) procijenjene na početku liječenja (ciljna lezija ≥ 5 cm). Bolesnici su imali medijan od 3 prethodne linije liječenja (raspon: 1 do 18), pri čemu je njih 96 % bilo refraktorno na posljednju terapiju, a njih 77 % bilo je refraktorno na 2 ili više prethodnih linija liječenja. Devedeset osam posto (98 %) bolesnika bilo je refraktorno na rituksimab, a njih 91 % bilo je refraktorno na alkilirajući lijek. Većina bolesnika (njih približno 75 %) doživjela je rani relaps (nisu reagirali na liječenje ili je došlo do progresije bolesti ili je vrijeme do sljedećeg liječenja bilo kraće od 2 godine) nakon prvog režima liječenja. Medijan vremena od početne dijagnoze iznosio je 4,5 godina (raspon: 4 mjeseca do 27 godina). Većina bolesnika (95 %) imala je funkcionalno stanje prema ECOG-u 0 ili 1.

Medijan trajanja izloženosti duvelisibu iznosio je 7 mjeseci (raspon: 0,4 do 45,5), pri čemu je 53 % bolesnika primalo duvelisib barem 6 mjeseci, a njih 26 % barem 12 mjeseci.

Djelotvornost se temeljila na mjeri primarnog ishoda, stopi ukupnog odgovora. Mjere sekundarnog ishoda bile su preživljenje bez progresije bolesti, trajanje odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva i ukupno preživljenje (Tablica 5).

Tablica 5: Djelotvornost u bolesnika s najmanje dvjema prethodnim terapijama, relapsnim ili refraktornim FL-om (IPI-145-06)

Mjera ishoda	
FL	N = 73
ORR, n (%) ^a	29 (40)
95 % CI	(31, 54)
CR, n (%)	0
PR, n (%)	29 (40)
Trajanje odgovora	
Raspon, u mjesecima	0,0 ⁺ do 41,9
Medijan DOR-a (95 % CI), u mjesecima ^b	10,01 (6,3; NP)

Pokrate: CI = interval pouzdanosti; CR = potpun odgovor; IRC = neovisno ocjenjivačko povjerenstvo; ORR = stopa ukupnog odgovora; PR = djelomičan odgovor

^a Prema IRC-u u skladu s revidiranim kriterijima međunarodne radne skupine

^b Procjena Kaplan-Meierovom metodom

⁺ Označuje cenzurirano opažanje

Starije osobe

Klinička ispitivanja duvelisiba obuhvaćala su 270 bolesnika (61 %) u dobi od 65 godina ili starijih, od kojih je njih 104 (24 %) bilo u dobi od 75 godina ili starije. Nisu uočene značajke razlike u djelotvornosti ili sigurnosti između bolesnika mlađih od 65 godina te bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih. U starijih bolesnika (u dobi od \geq 65 godina) nije potrebna posebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja duvelisiba za liječenje zloćudnih tumora zrelih B-stanica za sve podskupove pedijatrijske populacije od rođenja do manje od 18 godina starosti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izloženost duvelisibu povećavala se proporcionalno dozi u rasponu doza od 8 mg do 75 mg (doza od 0,3 do 3 puta veća od preporučene doze) nakon primjene jednokratne doze. Proporcionalnost dozi nije utvrđena nakon višestrukih doza.

U stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene duvelisiba u dozi od 25 mg dvaput dnevno u bolesnika, geometrijska srednja vrijednost (CV%) najveće koncentracije (C_{max}) iznosila je 1,5 (64 %) $\mu\text{g/ml}$, a AUC je iznosio 7,9 (77 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost duvelisiba u dozi od 25 mg nakon jednokratne peroralne doze u zdravih dobrovoljaca iznosila je 42 %. Medijan vremena do vršne koncentracije (T_{max}) u bolesnika uočen je nakon 1 do 2 sata.

Učinak hrane

Duvelisib se može uzimati neovisno o hrani. Primjenom jednokratne doze duvelisiba uz obrok s visokim udjelom masnoće (pri čemu su masnoće predstavljale približno 50 % ukupnog kalorijskog sadržaja obroka) C_{max} smanjen je za približno 37 %, a AUC je smanjen za približno 6 %, u odnosu na primjenu natašte.

Distribucija

Vežanje duvelisiba za proteine veće je od 95 %. Srednja vrijednost omjera u krvi i plazmi iznosila je 0,5. Geometrijska srednja vrijednost prividnog volumena distribucije (CV%) u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}/F) iznosi 28,5 l (62 %).

Biotransformacija

Duvelisib se metabolizira prvenstveno putem citokroma P450 CYP3A4. Glavni metabolit je IPI-656, koji je farmakološki neaktivan pri klinički opaženim razinama izloženosti.

Eliminacija

Geometrijska srednja vrijednost prividnog sistemskog klirensa (CV%) u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 4,2 l/h (56 %) u bolesnika s limfomom ili leukemijom. Geometrijska srednja vrijednost prividnog poluvijeka eliminacije (CV%) duvelisiba iznosi 4,7 sati (57 %) tijekom 0 – 8 sati nakon primjene doze.

Izlučivanje

Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 25 mg radioaktivno označenog duvelisiba, 79 % radioaktivnosti izlučeno je stolicom (11 % ostalo je nepromijenjeno), a 14 % bilo je izlučeno urinom (1 % ostalo je nepromijenjeno). Ovi su podaci utvrđeni u zdravih ispitanika.

In vitro ispitivanja interakcija s lijekovima

Duvelisib je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Duvelisib se u velikoj mjeri apsorbira nakon primjene peroralne doze, zbog čega se ne očekuje klinički relevantan učinak inhibitora P-gp-a i BCRP-a.

In vitro ispitivanja u kombinaciji s humanim *in vivo* farmakokinetičkim podacima ukazuju na to da klinički relevantne interakcije duvelisiba i njegova glavnog metabolita IPI-656 sa supstratima OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP-a ili P-gp-a nisu vjerojatne. Zbog toga se smatra da ispitivanja interakcija s P-gp-om, BCRP-om i CYP2C8 nisu potrebna.

Utvrđeno je da su duvelisib i IPI-656 izravni inhibitori enzima CYP2C8 i CYP3A4, kao i inhibitori enzima CYP3A4 koji ovise o metabolizmu (vidjeti dio 4.5). Simulacije su ukazale na to da duvelisib pri supratapijskim dozama može biti blagi inhibitor enzima CYP2C8, što vjerojatno neće dovesti do klinički relevantnih interakcija.

Posebne populacije

Dob (18 do 90 godina), spol, rasa, oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina 23 do 80 ml/min), oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B i C) te tjelesna težina (40 do 154 kg) nisu imali klinički značajan učinak na izloženost duvelisibu.

Farmakokinetika duvelisiba vrlo je varijabilna u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre. Geometrijska srednja vrijednost $AUC_{0-\infty}$ duvelisiba u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre bila je manja (u rasponu od 20 %) u usporedbi s izloženosti opaženom u zdravih ispitanika te je iznosila 89 %, 94 % odnosno 81 % izloženosti opažene u zdravih ispitanika i ne smatra se klinički značajnom. Izloženosti u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem vrlo su varijabilna (CV % 46 – 67 %), a te bolesnike potrebno je pažljivo nadzirati radi utvrđivanja štetnih događaja (vidjeti dio 4.4).

Izloženosti utvrđene u bolesnika oboljelih od raka bile su približno 2 puta više od izloženosti utvrđenih u zdravih ispitanika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze provedenima na štakorima i makaki majmunima štetni učinci su uglavnom bili povezani s očekivanim prekomjernim farmakološkim učinkom, uključujući štetne učinke na limfoidna tkiva, koštanu srž i hematološke parametre pri 8 do 16 puta većim izloženostima slobodnom duvelisibu, što odgovara ukupnom duvelisibu pri dozi koja je 2 do 11 puta veća od najveće preporučene doze za čovjeka (engl. *Maximum Recommended Human Dose*, MRHD), koja iznosi 25 mg dvaput dnevno u čovjeka.

Duvelisib nije uzrokovao genetsko oštećenje u *in vitro* ili *in vivo* testovima.

U ispitivanjima za određivanje raspona doze i ključnim ispitivanjima razvojne toksičnosti za embrije i fetuse štakora i zečeva, duvelisib (slobodna frakcija) je uzrokovao razvojnu toksičnost za embrije i fetuse samo pri razinama izloženosti slobodnom lijeku u plazmi > 25 puta većima od 25 mg dvaput dnevno u ljudi (MRHD), što odgovara količini 4 do 5 puta većoj od ukupnih koncentracija u plazmi.

Ispitivanja plodnosti s duvelisibom nisu provedena. Histološki nalazi u mužjaka i ženki štakora opaženi su u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze i obuhvaćali su testise (atrofija sjemenskog epitela, smanjena težina, mekani testisi) i epididimis (mala veličina, oligospermija/aspermija) u mužjaka te jajnike (smanjena težina) i maternicu (atrofija) u ženki.

Ispitivanja karcinogenosti nisu provedena s duvelisibom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Koloidni silicijev dioksid
krospovidon
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E 171)
crveni željezov oksid (E 172)

Crna tinta za označavanje

šelak premaz
crni željezov oksid (E 172)
propilenglikol
amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Copiktra 15 mg tvrde kapsule

4 godine

Copiktra 25 mg tvrde kapsule

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Copiktra 15 mg tvrde kapsule

PVC-PE-PCTFE / aluminijski blisteri sigurni za djecu.

Veličina pakiranja: vanjsko pakiranje za 28 dana koje sadrži 56 kapsula (2 blistera, od kojih svaki sadrži 28 kapsula).

Copiktra 25 mg tvrde kapsule

PVC-PE-PCTFE / aluminijski blisteri sigurni za djecu.

Veličina pakiranja: Vanjsko pakiranje za 28 dana koje sadrži 56 kapsula (2 blistera, od kojih svaki sadrži 28 kapsula).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19 svibnja 2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Millmount Healthcare Limited (posluje pod nazivom PCI Pharma Services)
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Copiktra 15 mg tvrde kapsule
duvelisib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 15 mg duvelisiba (u obliku hidrata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 tvrdih kapsula (2 blistera, od kojih svaki sadrži 28 kapsula)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati pri temperaturi ispod 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1542/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Copiktra 15 mg kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM OMOTU KOJI SADRŽI BLISTER
VANJSKI OMOT**

1. NAZIV LIJEKA

Copiktra 15 mg tvrde kapsule
duvelisib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 15 mg duvelisiba (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

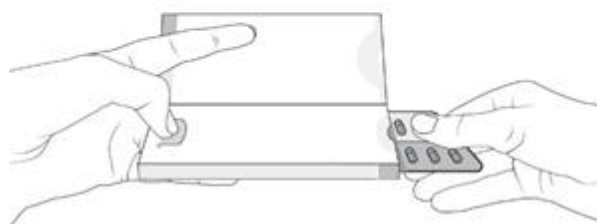
4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

1. Pritisnite i držite ovdje



UPUTE ZA OTVARANJE

1. Pritisnite označeni dio palcem i držite ga pritisnutim.
2. Izvucite karticu s lijekom.
3. Pronađite potrebnu tabletu na blisterskom pakiranju, istisnite je prema van i uzmite.
4. Kako biste zatvorili ambalažu, uvucite blistersko pakiranje natrag u kutiju.

2. Ovdje izvucite

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati pri temperaturi ispod 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1542/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Copiktra 15 mg tvrde kapsule
duvelisib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Secura Bio Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Copiktra 25 mg tvrde kapsule
duvelisib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 25 mg duvelisiba (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 tvrdih kapsula (2 blistera, od kojih svaki sadrži 28 kapsula)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati pri temperaturi ispod 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1542/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Copiktra 25 mg kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM OMOTU KOJI SADRŽI BLISTER
VANJSKI OMOT**

1. NAZIV LIJEKA

Copiktra 25 mg tvrde kapsule
duvelisib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 25 mg duvelisiba (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

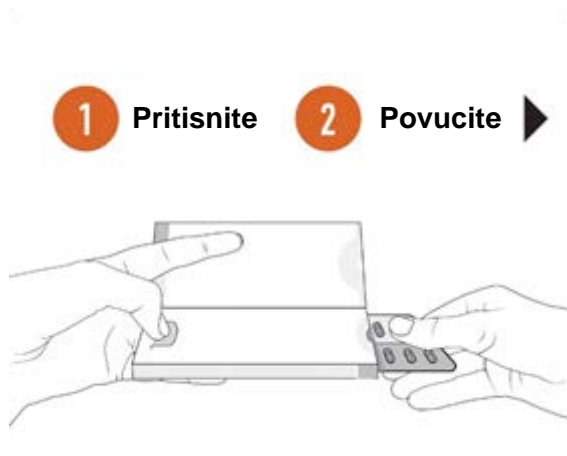
4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

1. Pritisnite i držite ovdje



UPUTE ZA OTVARANJE

1. Pritisnite označeni dio palcem i držite ga pritisnutim.
2. Izvucite karticu s lijekom.
3. Pronađite potrebnu tabletu na blisterskom pakiranju, istisnite je prema van i uzmite.
4. Kako biste zatvorili ambalažu, uvucite blistersko pakiranje natrag u kutiju.

2. Ovdje izvucite

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati pri temperaturi ispod 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1542/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Copiktra 25 mg tvrde kapsule
duvelisib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Secura Bio Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Copiktra 15 mg tvrde kapsule Copiktra 25 mg tvrde kapsule duvelisib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Copiktra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Copiktra
3. Kako uzimati lijek Copiktra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Copiktra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Copiktra i za što se koristi

Copiktra je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar duvelisib. Djeluje tako da blokira učinke enzima potrebnih za rast i preživljenje B-limfocita (vrste bijelih krvnih stanica). Ti su enzimi pretjerano aktivni u određenim kanceroznim bijelim krvnim stanicama; njihovim blokiranjem lijek Copiktra može ubiti i smanjiti broj kanceroznih B-limfocita.

Copiktra se primjenjuje za liječenje karcinoma B-limfocita koji se nazivaju

- kroničnom limfocitnom leukemijom (ili malim limfocitnim limfomom)
- folikularnom leukemijom.

Kod tih se bolesti B-limfociti prebrzo umnožavaju i predugo žive, zbog čega postoji previše takvih stanica u krvi ili limfnim čvorovima. Copiktra se primjenjuje kada su bolesnicima prethodno dane barem dvije druge terapije koje nisu djelovale ili više ne djeluju.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Copiktra

Nemojte uzimati lijek Copiktra

- ako ste alergični na duvelisib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- Ako niste sigurni, razgovarajte s liječnikom prije uzimanja lijeka Copiktra.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Copiktra:

- ako imate infekciju. Prije nego počnete uzimati lijek Copiktra, infekcija mora biti izliječena.
- ako imate crijevne probleme
- ako imate probleme s plućima ili disanjem

Infekcije

Tijekom liječenja lijekom Copiktra infekcije su česte, a mogu biti ozbiljne i dovesti do smrtnog ishoda. Ako tijekom liječenja lijekom Copiktra imate vrućicu, zimicu ili druge znakove infekcije, odmah obavijestite svojeg liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Liječnik će Vam možda propisati neki drugi lijek dok uzimate lijek Copiktra kako bi spriječio određene vrste infekcije.

Proljev ili upala crijeva

Tijekom liječenja lijekom Copiktra proljev ili upala crijeva (kolitis) česte su nuspojave, koje mogu biti ozbiljne i dovesti do smrtnog ishoda. Ako se javi proljev ili pogoršanje proljeva, ako u stolici imate sluz ili krv ili ako imate tešku bol u trbuhu, odmah obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika. Vaš liječnik ili ljekarnik trebao bi Vam propisati lijek protiv proljeva i pregledati Vas barem jedanput tjedno. Ako imate teški proljev ili ako lijekovi protiv proljeva ne djeluju, možda ćete morati primiti terapiju steroidnim lijekovima.

Kožne reakcije

Copiktra može uzrokovati osip i druge kožne reakcije koje mogu biti ozbiljne te mogu imati smrtni ishod. Odmah obavijestite liječnika ili ljekarnika ako se tijekom liječenja lijekom Copiktra pojavi kožni osip ili druge kožne reakcije ili ako dođe do pogoršanja kožnog osipa ili drugih kožnih reakcija, uključujući:

- bolne ranice ili ulceracije na koži, usnama ili u ustima
- teški osip s mjehurićima ili ljuštenjem kože
- osip sa svrbežom
- osip s vrućicom

Liječnik će Vam možda morati propisati lijekove, uključujući steroidne lijekove, radi liječenja kožnog osipa ili drugih kožnih reakcija.

Upala pluća

Copiktra može uzrokovati upalu pluća, koja može biti ozbiljna i može imati smrtni ishod. Ako se pojave kašalj ili poteškoće s disanjem ili ako se te nuspojave pogoršaju, odmah obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika. Ako imate poteškoće s disanjem, Vaš će liječnik možda napraviti pretrage kako bi provjerio Vaša pluća. Vaš će Vas liječnik možda liječiti steroidnim lijekovima ako se pojavi upala pluća koja nije uzrokovana infekcijom.

Povišene vrijednosti enzima jetre

Lijek Copiktra može uzrokovati odstupanja u krvnim pretragama za jetru. Tijekom liječenja lijekom Copiktra Vaš će liječnik provjeriti imate li probleme s jetrom. Ako se pojave simptomi problema s jetrom, kao što su žuta boja kože ili bjeloočnice (žutica), bol u trbuhu, modrice ili krvarenje koji nastaju lakše nego što je uobičajeno, odmah obavijestite liječnika.

Krvna slika

Nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropenija) i smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija ili slabokrvnost) mogu se pojaviti u bolesnika koji primaju lijek Copiktra. Obje nuspojave mogu biti ozbiljne. Vaš će liječnik redovito provjeravati Vašu krvnu sliku. Ako se pojave vrućica ili bilo koji znak infekcije, ako osjećate umor ili omaglicu ili ako imate glavobolju, odmah obavijestite liječnika.

Ako se tijekom liječenja lijekom Copiktra pojavi bilo koja prethodno navedena ozbiljna nuspojava, Vaš liječnik može privremeno prekinuti liječenje, promijeniti dozu lijeka Copiktra ili u potpunosti prekinuti liječenje lijekom Copiktra.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek ne preporučuje se za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nisu provedena ispitivanja za tu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i Copiktra

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Razlog za to je činjenica da Copiktra može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova, a neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Copiktra.

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od lijekova u nastavku:

- **alfentanil, fentanil, metadon, buprenorfin/nalokson**, koji se primjenjuju za ublažavanje boli
- **alfuzozin**, koji se primjenjuje za liječenje povećane prostate
- **amiodaron, bepridil, dizopiramid, lidokain, kinidin**, koji se primjenjuju za liječenje srčanih tegoba
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil**, koji se primjenjuju za liječenje visokog krvnog tlaka i srčanih tegoba
- **amprenavir, atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir**, koji se primjenjuju za liječenje infekcija HIV-om
- **aprepitant**, koji se primjenjuje za sprječavanje povraćanja
- **boceprevir, telaprevir**, koji se primjenjuju za liječenje hepatitisa C
- **bosentan**, koji se primjenjuje za liječenje plućne hipertenzije, bolesti pluća koja otežava disanje
- **budezonid, flutikazon**, steroidni lijekovi koji se primjenjuju za liječenje alergijskog rinitisa i astme, te **salmeterol**, koji se primjenjuje za liječenje astme
- **buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, koji se primjenjuju za liječenje poremećaja živčanog sustava
- **karbamazepin, mefenitoin, fenitoin**, koji se primjenjuju za sprječavanje napadaja
- **ciklosporin, sirolimus, takrolimus**, koji se primjenjuju za sprječavanje odbacivanja organa nakon presađivanja
- **ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin, nafcilin, telitromicin**, koji se primjenjuju za liječenje bakterijskih infekcija
- **cisaprid**, koji se primjenjuje za ublažavanje određenih želučanih tegoba
- **kolhicin**, koji se primjenjuje za liječenje gihta
- **konivaptan**, koji se primjenjuje za liječenje srčanih tegoba
- **dabigatran, varfarin**, koji se primjenjuju za sprječavanje krvnih ugrušaka
- **dazatinib, imatinib, nilotinib, paklitaksel, vinblastin, vinkristin**, koji se primjenjuju za liječenje raka
- **dihidroergotamin, ergotamin**, koji se primjenjuju za liječenje migrene
- **flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol**, koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih infekcija
- **midazolam, triazolam**, koji, kada se uzimaju kroz usta, pomažu sa spavanjem ili ublažavaju tjeskobu
- **modafinil**, koji se primjenjuje za liječenje pretjerane pospanosti
- **oralna ili implantirana hormonska kontracepcijska sredstva**, koja se primjenjuju za sprječavanje trudnoće
- **pimozid**, koji se primjenjuje za liječenje neuobičajenih misli ili osjećaja
- **kvetiapin**, koji se primjenjuje za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja
- **rifabutin, rifampicin**, koji se primjenjuju za liječenje bakterijskih infekcija, uključujući tuberkulozu
- **sildenafil, tadalafil**, koji se primjenjuju za liječenje impotencije i plućne hipertenzije, bolesti pluća koja otežava disanje
- **statine, kao što su atorvastatin, lovastatin, simvastatin**, koji se primjenjuju za snižavanje kolesterola
- **gospinu travu (*Hypericum perforatum*)**, biljni pripravak za liječenje depresije i tjeskobe
- **trazodon**, koji se primjenjuje za liječenje depresije

Copiktra s hranom i pićem

Izbjegavajte piti sok od grejpa. Sok od grejpa može utjecati na djelovanje lijeka Copiktra.

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek. Prije uzimanja lijeka Copiktra potrebno je napraviti test na trudnoću.

Tijekom trudnoće treba izbjegavati uzimanje lijeka Copiktra.

Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Copiktra, obavijestite svojeg liječnika što je ranije moguće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Copiktra u majčino mlijeko. Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Copiktra i najmanje mjesec dana nakon uzimanja posljednje doze.

Kontracepcija

Tijekom liječenja i najmanje jedan mjesec nakon uzimanja posljednje doze lijeka Copiktra, koristite učinkovitu kontracepciju, što podrazumijeva dva oblika pouzdane kontracepcije.

Kontracepcijske tablete

Nije poznato smanjuje li Copiktra učinkovitost kontracepcijske tablete. Ako uzimate kontracepcijske tablete dok se liječite lijekom Copiktra, trebate također koristiti mehaničku metodu kontracepcije (kao što su kondomi). Pitajte svojeg liječnika za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerovatno da će lijek Copiktra utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

3. Kako uzimati lijek Copiktra

Ovaj lijek uvijek uzimajte točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Copiktra iznosi 25 mg i uzima se kroz usta dvaput dnevno. Međutim, Vaš liječnik može promijeniti Vašu dozu lijeka Copiktra ili zatražiti od Vas da prestanete uzimati lijek Copiktra ako dođe do određenih nuspojava. Nemojte promijeniti dozu ili prestati uzimati lijek Copiktra bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Progutajte kapsulu lijeka Copiktra cijelu.

Ne otvarajte, ne lomite i ne žvačite kapsule. Možete uzimati lijek Copiktra s hranom ili između obroka. Ako imate poteškoće s gutanjem kapsula, obavijestite svojeg liječnika ili njegovatelja.

Ako uzmete više lijeka Copiktra nego što ste trebali

Ako uzmete preveliku dozu lijeka Copiktra, odmah obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ili otidite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice. Ponesite lijek i uputu o lijeku kako biste mogli jednostavno opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Copiktra

Nemojte propustiti nijednu dozu lijeka Copiktra. Ako propustite dozu lijeka Copiktra za manje od 6 sati, odmah uzmite propuštenu dozu, a potom uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ako propustite dozu za više od 6 sati, pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu kapsulu.

Ako prestanete uzimati lijek Copiktra

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek, osim ako Vam liječnik savjetuje da to učinite.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.

Odmah potražite liječničku pomoć ako osjetite nešto od sljedećeg:

- vrućicu, zimicu ili druge znakove infekcije
- pojavu proljeva ili pogoršanje proljeva, sluz ili krv u stolici ili tešku bol u području trbuha
- pojavu kožnog osipa ili pogoršanje kožnog osipa ili druge kožne reakcije, uključujući
 - bolne ranice ili ulceracije na koži, usnama ili u ustima
 - teški osip s mjehurićima ili ljuštenjem kože
 - osip sa svrbežom i/ili vrućicom
- pojavu kašlja ili pogoršanje kašlja ili poteškoće s disanjem

Druge nuspojave

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Infekcije gornjeg i donjeg dišnog sustava, infekcija pluća (upala pluća)
- Smanjenje broja nekih bijelih krvnih stanica (neutropenija)
- Smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija)
- Smanjenje broja krvnih stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi (trombocitopenija)
- Smanjen apetit
- Glavobolja
- Nedostatak zraka (dispneja)
- Kašalj
- Upala crijeva (kolitis), proljev (vodenaste, rijetke ili mekane stolice), povraćanje, mučnina, bol u trbuhu
- Otežano pražnjenje stolice (zatvor)
- Osip kože, ponekad uz mjehuriće
- Bol u mišićima, kostima (mišićno-kostana bol) i zglobovima (artralgija)
- Vrućica
- Osjećaj umora ili slabosti
- Povišene vrijednosti određenog proteina u krvi kojim se mjeri funkcija gušterače
- Povišene vrijednosti jetrenih enzima vidljive u nalazima krvi

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- Infekcija se može proširiti na vitalne organe, zbog čega organi ne rade ispravno (sepsa)
- Upala pluća (pneumonitis, obilježen kašljem ili poteškoćama s disanjem)

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- Teško ljuštenje kože i potencijalno sa smrtnim ishodom (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, osip kao reakcija na lijek s povećanjem broja bijelih krvnih stanica (eozinofilija) i simptomima koji utječu na čitavo tijelo)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Copiktra

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisterima iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati pri temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Copiktra sadrži

- Djelatna tvar je duvelisib. Jedna tvrda kapsula sadrži 15 mg ili 25 mg duvelisiba (u obliku hidrata).
- Drugi su sastojci:
Sadržaj kapsule: koloidni silicijev dioksid, krospovidon, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza.
Ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E 171), crveni željezov oksid (E 172).
Crna tinta za označavanje: šelak premaz, crni željezov oksid (E 172), propilenglikol, amonijev hidroksid.

Kako Copiktra izgleda i sadržaj pakiranja

Copiktra 15 mg tvrde kapsule

- Neprozirna ružičasta kapsula s oznakom „duv 15 mg” otisnutom crnom tintom.
- Veličina pakiranja: vanjsko pakiranje za 28 dana koje sadrži 56 kapsula (2 blistera, od kojih svaki sadrži 28 kapsula).

Copiktra 25 mg tvrde kapsule

- Neprozirna kapsula bijele do gotovo bijele boje s narančastom kapičicom i s oznakom „duv 25 mg” otisnutom crnom tintom.
- Veličina pakiranja: vanjsko pakiranje za 28 dana koje sadrži 56 kapsula (2 blistera, od kojih svaki sadrži 28 kapsula).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irska

Proizvođač

Millmount Healthcare Limited (trguje pod nazivom PCI Pharma Services)
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irska

Ova je uputa zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.