

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Copiktra 15 mg kemény kapszula  
Copiktra 25 mg kemény kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Copiktra 15 mg kemény kapszula

15 mg duveliszibet tartalmaz (monohidrát formájában) kemény kapszulánként.

Copiktra 25 mg kemény kapszula

25 mg duveliszibet tartalmaz (monohidrát formájában) kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

Copiktra 15 mg kemény kapszula

Átlátszatlan, rózsaszín, 2-es méretű kemény zselatin kapszula, fekete színű „duv 15 mg” jelöléssel. Méret: kb. 18 mm x 6 mm (hossz x átmérő).

Copiktra 25 mg kemény kapszula

Átlátszatlan, fehér-törtfehér és narancssárga, 2-es méretű kemény zselatin kapszula, fekete színű „duv 25 mg” jelöléssel. Méret: kb. 18 mm x 6 mm (hossz x átmérő).

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Copiktra monoterápiaként az alábbi betegségekben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott:

- Relapszáló vagy refrakter krónikus limfocitás leukémia (CLL), legalább két korábbi kezelést követően (lásd 4.4 és 5.1 pont).
- Follikuláris limfóma (FL), amely nem reagált legalább két korábbi szisztémás kezelésre (lásd 4.4 és 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Copiktra-kezelést daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvosnak kell irányítania.

## Adagolás

Az ajánlott adag naponta kétszer 25 mg duveliszib. Egy ciklus 28 napból áll. A kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig kell folytatni.

### *Későn bevett vagy kihagyott adagok*

Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy ha elfelejt bevenni egy adagot, de még nem telt el 6 óra az elfelejtett időpont óta, akkor minél hamarabb vegye be az adagot, majd pedig a következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Ha viszont már több mint 6 óra eltelt az elfelejtett időpont óta, akkor azt az adagot ki kell hagyni, és meg kell várni a következő adag szokásosan esedékes időpontját.

### *Dózismódosítás CYP3A4-gátlókkal való egyidejű alkalmazás esetén*

Erős CYP3A4-gátlókkal (pl. ketokonazol) történő egyidejű alkalmazás esetén a Copiktra adagját naponta kétszer 15 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.5 pont). Nincs szükség a duveliszib adagjának módosítására közepesen erős CYP3A4-gátlókkal (pl. flukonazol) való egyidejű alkalmazás esetén, de szorosan monitorozni kell, hogy a duveliszib nem okoz-e mellékhatásokat.

### *Mellékhatások miatti dózismódosítások*

Toxicitás esetén az 1. táblázat szerint kell eljárni a Copiktra adagjának csökkentésével, a kezelés szüneteltetésével vagy végleges leállításával.

**1. táblázat: A Copiktra dózismódosítása és teendők toxicitás esetén**

Toxicitás	Mellékhatás súlyossága	Javasolt teendők
<b>Nem hematológiai mellékhatások</b>		
Fertőzések	3. vagy magasabb fokú fertőzés	<ul style="list-style-type: none"><li>• A mellékhatás megszűnéséig a Copiktra-kezelést szüneteltetni kell</li><li>• A Copiktra-kezelés folytatható az eddigi adaggal vagy csökkentett adaggal (naponta kétszer 25 mg vagy 15 mg)</li></ul>
	Klinikai CMV-fertőzés vagy viraemia (pozitív PCR- vagy antigénteszt)	<ul style="list-style-type: none"><li>• A mellékhatás megszűnéséig a Copiktra-kezelést szüneteltetni kell</li><li>• A Copiktra-kezelés folytatható az eddigi adaggal vagy csökkentett adaggal (naponta kétszer 25 mg vagy 15 mg)</li><li>• A Copiktra-kezelés folytatása esetén a beteget monitorozni kell legalább havonta (PCR- vagy antigéntesztel), hogy nem reaktiválódik-e a CMV. Az iNHL, FL (IPI-145-06) és CLL/SLL (IPI-145-07) klinikai vizsgálataiban az eddigivel azonos dózison, illetve a csökkentett dózison történő folytatás hasonló eredményeket hozott</li></ul>
	PJP	<ul style="list-style-type: none"><li>• PJP gyanúja esetén a kivizsgálás idejére a Copiktra-kezelést szüneteltetni kell</li><li>• Igazolt PJP esetén a Copiktra-kezelést le kell állítani</li></ul>
Nem fertőzőes eredetű hasmenés vagy colitis	Enyhe vagy közepesen erős hasmenés (1-2. fokú, a napi székletek száma legfeljebb 6-tal több a kiinduláshoz képest), és hasmenés elleni szerekre reagál  VAGY	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dózismódosítás nem szükséges</li><li>• Szupportív kezelést kell indítani hasmenés elleni szerekkel, ahogy szükséges</li><li>• A megszűnésig legalább hetente monitorozni kell</li></ul>

<b>Toxicitás</b>	<b>Mellékhatás súlyossága</b>	<b>Javasolt teendők</b>
	Tünetmentes (1. fokú) colitis	
	Enyhe vagy közepesen erős hasmenés (1-2. fokú, a napi székletek száma legfeljebb 6-tal több a kiinduláshoz képest), de hasmenés elleni szerekre nem reagál	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A mellékhatás megszűnéséig a Copiktra-kezelést szüneteltetni kell</li> <li>• Szupportív kezelést kell indítani enterálisan ható szteroidokkal (pl. budezonid)</li> <li>• A megszűnésig legalább hetente monitorozni kell</li> <li>• A Copiktra-kezelést csökkentett adaggal kell folytatni (naponta kétszer 15 mg)</li> </ul>
	Hasi fájdalom, nyákos vagy véres széklet, székelési rend megváltozása, peritoneális jelek  VAGY  Súlyos hasmenés (3. fokú, a napi székletek száma több mint 6-tal magasabb a kiinduláshoz képest)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A mellékhatás megszűnéséig a Copiktra-kezelést szüneteltetni kell</li> <li>• Szupportív kezelést kell indítani enterálisan ható szteroidokkal (pl. budezonid) vagy szisztémás szteroidokkal</li> <li>• A megszűnésig legalább hetente monitorozni kell</li> <li>• A Copiktra-kezelést csökkentett adaggal kell folytatni (naponta kétszer 15 mg)</li> <li>• Visszatérő 3. fokú hasmenés vagy visszatérő bármely súlyossági fokú colitis esetén a Copiktra-kezelés végleges leállítása</li> </ul>
	Életveszélyes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A Copiktra-kezelést le kell állítani</li> </ul>
Bőrreakciók	1-2. fokú	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dózismódosítás nem szükséges</li> <li>• Szupportív kezelést kell indítani bőrápolószerekkel, antihisztaminokkal (viszketés esetén) vagy topikális szteroidokkal</li> <li>• Szoros monitorozás szükséges</li> </ul>
	3. fokú	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A mellékhatás megszűnéséig a Copiktra-kezelést szüneteltetni kell</li> <li>• Az összes egyidejűleg szedett gyógyszert át kell tekinteni, és az eseményhez feltételezhetően hozzájáruló gyógyszer(ek)e)t le kell állítani</li> <li>• Szupportív kezelést kell indítani szteroidokkal (topikális vagy szisztémás) és antihisztaminokkal viszketés esetén</li> <li>• A megszűnésig legalább hetente monitorozni kell</li> <li>• A Copiktra-kezelést csökkentett adaggal kell folytatni (naponta kétszer 15 mg)</li> <li>• Ha a súlyos bőrreakció nem javul, vagy esetleg rosszabbodik, netán kiújul, a Copiktra-kezelést le kell állítani</li> </ul>
	Életveszélyes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A Copiktra-kezelést le kell állítani</li> </ul>
	SJS, TEN, DRESS (bármely fokú)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A Copiktra-kezelést bármely súlyossági fok esetén le kell állítani</li> </ul>
Pneumonitis gyanított fertőzés nélkül	Közepesen erős (2. fokú) szimptomatikus pneumonitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A Copiktra-kezelést szüneteltetni kell</li> <li>• Szisztémás szteroidterápiát kell indítani</li> <li>• Ha a pneumonitis 0. vagy 1. fokúra csökken, a Copiktra-kezelés csökkentett dózissal folytatható (naponta kétszer 15 mg)</li> </ul>

Toxicitás	Mellékhatás súlyossága	Javasolt teendők
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ha a nem fertőzőes eredetű pneumonitis visszatér, vagy a beteg nem reagál a szteroidterápiára, a Copiktra-kezelést le kell állítani</li> </ul>
	Súlyos (3. fokú) vagy életveszélyes pneumonitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>A Copiktra-kezelést le kell állítani</li> <li>Szisztémás szteroidterápiát kell indítani</li> </ul>
GPT/GOT-szint emelkedése	3-5 × ULN (2. fokú)	<ul style="list-style-type: none"> <li>A Copiktra dózisa fenntartható</li> <li>Legalább hetente monitorozni kell, amíg vissza nem tér 3 × ULN alá</li> </ul>
	>5 – 20 × ULN (3. fokú)	<ul style="list-style-type: none"> <li>A Copiktra-kezelést szüneteltetni kell, és legalább hetente monitorozni kell, amíg vissza nem tér 3 × ULN alá</li> <li>Az első előfordulás után a Copiktra-kezelés az eddigi adaggal folytatható (naponta kétszer 25 mg), további előfordulások után pedig csökkentett adaggal folytatható (naponta kétszer 15 mg)</li> </ul>
	> 20 × ULN (4. fokú)	<ul style="list-style-type: none"> <li>A Copiktra-kezelést le kell állítani</li> </ul>
<b>Hematológiai mellékhatások</b>		
Neutropenia	Abszolút neutrofil szám (ANC): 0,5 – 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>A Copiktra dózisa fenntartható</li> <li>Az ANC-t legalább hetente monitorozni kell</li> </ul>
	ANC < 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>A Copiktra-kezelést szüneteltetni kell</li> <li>Az ANC-t monitorozni kell, amíg 0,5 × 10<sup>9</sup>/l fölé nem emelkedik</li> <li>Az első előfordulás után a Copiktra-kezelés az eddigi adaggal folytatható (naponta kétszer 25 mg), további előfordulások után pedig csökkentett adaggal folytatható (naponta kétszer 15 mg)</li> </ul>
Thrombocytopenia	Thrombocytaszám 25 – < 50 × 10 <sup>9</sup> /l (3. fokú) 1. fokú vérzéssel	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dózismódosítás nem szükséges</li> <li>A thrombocytaszámot legalább hetente monitorozni kell</li> </ul>
	Thrombocytaszám 25 – < 50 × 10 <sup>9</sup> /l (3. fokú) 2. fokú vérzéssel vagy Thrombocytaszám < 25 × 10 <sup>9</sup> /l (4. fokú)	<ul style="list-style-type: none"> <li>A Copiktra-kezelést szüneteltetni kell</li> <li>Monitorozni a thrombocytaszámot, amíg ismét 25 × 10<sup>9</sup>/l fölé nem emelkedik és meg nem szűnik a vérzés (ha volt vérzés)</li> <li>Az első előfordulás után a Copiktra-kezelés az eddigi adaggal folytatható (naponta kétszer 25 mg), további előfordulások után pedig csökkentett adaggal folytatható (naponta kétszer 15 mg)</li> </ul>

Rövidítések: GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; ANC = abszolút neutrofilszám; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; CMV = cytomegalovírus; DRESS = eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció; PCR = polimeráz láncreakció; PJP = *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; SJS = Stevens–Johnson-szindróma; TEN = toxikus epidermalis necrolysis; ULN = normál érték felső határa

Megjegyzés: Ha kezeléssel összefüggő toxicitás miatt 42 napnál hosszabb ideig szüneteltetni kell a terápiát, akkor azt véglegesen le kell állítani.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

Idős (65. életévüket betöltött) betegeknél nincs szükség különleges dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

### *Vesekárosodás*

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Súlyos és végstádiumú – dializált vagy nem dializált – vesekárosodásra vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat (lásd 5.2 pont).

### *Májkárosodás*

Child Pugh A, B és C stádiumú májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a kezdő adag módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

A duveliszib biztonságosságát és hatásosságát 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Gyermekeknél és serdülőknél a duveliszibnek a CLL és FL javallat kapcsán nincs releváns alkalmazása.

### Az alkalmazás módja

A Copiktra szájon át alkalmazandó, étellel vagy anélkül is bevehető. A kapszulát egészben kell lenyelni. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy a kapszulát ne nyissák ki, ne törjék szét és ne is rágják szét.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Általános megjegyzések

A duveliszib biztonságosságát és hatásosságát korábbi idelaliszib-kezelés után nem igazolták.

### Fertőzések

Duveliszibbel kezelt betegeknél előfordultak súlyos fertőzések, köztük halálos kimenetelűek is. A leggyakoribb súlyos fertőzések a pneumonia, a sepsis és az alsó légúti fertőzések voltak. A bármely fokú fertőzés kialakulásáig eltelt idő mediánja 3 hónap volt; az esetek 75%-a 6 hónapon belül jelentkezett (lásd 4.8 pont).

A duveliszib-kezelés megkezdése előtt bármilyen fertőzést ki kell kezelni. A betegeket a kezelés alatt mindvégig figyelni kell, nem jelentkezik-e fertőzés, beleértve a légúti jeleket és tüneteket. A betegeket fel kell szólítani arra, hogy azonnal jelentsenek bármilyen újonnan kialakuló vagy súlyosbodó fertőzést (a teendőket lásd az 1. táblázatban).

Duveliszibbel kezelt betegeknél előfordultak súlyos PJP pneumoniás esetek, köztük halálos kimenetelűek is. Ezért minden betegnél PJP-profilaxist kell alkalmazni (lásd 1. táblázat). Duveliszibbel kezelt betegeknél előfordult CMV-fertőzés vagy annak reaktiválódása. A kezelés alatt fontolóra kell venni antivirális szerek profilaktikus alkalmazását a CMV-fertőzés, illetve CMV-reaktiválódás megelőzése érdekében (lásd 1. táblázat).

### *Javasolt profilaxis*

A duveliszib megkezdése előtt bármilyen fertőzést ki kell kezelni. A betegeket a kezelés alatt mindvégig figyelni kell, nem jelentkezik-e fertőzés, beleértve a légúti jeleket és tüneteket. A betegeket fel kell szólítani arra, hogy azonnal jelentsenek bármilyen újonnan kialakuló vagy súlyosbodó fertőzést (a teendőket lásd az 1. táblázatban).

A duveliszib-kezelés alatt PJP-profilaxist kell alkalmazni. A duveliszib-kezelés befejezését követően a PJP-profilaxist addig kell folytatni, amíg az abszolút CD4+ T sejt szám meg nem haladja a 200 sejt/mikroliter értéket.

A duveliszib-kezelést fel kell függeszteni bármely fokú PJP gyanúja esetén, és a PJP igazolódása esetén végleg le kell állítani.

A duveliszib-kezelés alatt fontolóra kell venni antivirális szerek profilaktikus alkalmazását a CMV-fertőzés, illetve CMV-reaktiválódás megelőzése érdekében.

### Hasmenés vagy colitis

Duveliszibbel kezelt betegeknél előfordultak súlyos hasmenéses, illetve colitises esetek, köztük halálos kimenetelűek is. A bármely fokú hasmenés vagy colitis kialakulásáig eltelt idő mediánja 4 hónap volt; az esetek 75%-a 8 hónapon belül jelentkezett. Az események medián időtartama 0,5 hónap volt. A betegeket fel kell szólítani arra, hogy jelentsenek bármilyen újonnan kialakuló vagy súlyosbodó hasmenést (a teendőket lásd az 1. táblázatban) (lásd 4.8 pont).

### Bőrreakciók

Duveliszibbel kezelt betegeknél előfordultak súlyos bőrreakciók, köztük halálos kimenetelűek is. A halálos kimenetelű esetek között eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) és toxikus epidermalis necrolysis (TEN) is volt. A bármely fokú bőrreakció kialakulásáig eltelt idő mediánja 3 hónap volt; az események medián időtartama pedig 1 hónap volt (lásd 4.8 pont).

A beszámolók szerint a súlyos bőrgyógyászati események elsősorban viszketéses, erythemás vagy maculo-papulosus tünetekkel jelentkeztek. Ritkábban jelentkeztek a következő jellemzők: exanthema, hámlás, erythroderma, bőr exfoliáció, keratinocita necrosis és papuláris bőrkiütés. A betegeket fel kell szólítani arra, hogy jelentsenek bármilyen újonnan kialakuló vagy súlyosbodó bőrreakciót (a teendőket lásd az 1. táblázatban). Minden egyidejűleg szedett gyógyszert felül kell vizsgálni, és az eseményhez esetlegesen hozzájáruló gyógyszerek alkalmazását fel kell függeszteni.

### Pneumonitis

Duveliszibbel kezelt betegeknél előfordultak ismert fertőző ok nélkül jelentkező pneumonitises esetek, köztük halálos kimenetelűek is. A bármely fokú pneumonitis kialakulásáig eltelt idő mediánja 4 hónap volt; az esetek 75%-a 9 hónapon belül jelentkezett (lásd 4.8 pont). Az események medián időtartama 1 hónap volt, az esetek 75%-a 2 hónap alatt rendeződött (a teendőket lásd az 1. táblázatban).

### Hepatotoxicitás

Duveliszibbel kezelt betegeknél előfordult 3. és 4. fokú GPT- és/vagy GOT-szint-emelkedés. A betegek két százalékánál fordult elő olyan, hogy az GPT vagy GOT szintje meghaladta a normál érték felső határának 3-szorosát és eközben a bilirubin szintje is meghaladta a normál érték felső határának 2-szeresét. A bármely fokú transzaminázszint-emelkedésig eltelt idő mediánja 2 hónap volt; az események medián időtartama pedig 1 hónap volt. A duveliszib-kezelés során havonta ellenőrizni kell a májfunkciót, különösen a kezelés első három hónapjában. Ez az iránymutatás azokra a betegekre alkalmazandó, akiknél csak GPT- és GOT-szint-emelkedés tapasztalható.

### Neutropenia

Duveliszibbel kezelt betegeknél előfordult 3. és 4. fokú neutropenia. A legalább 3. fokú neutropenia kialakulásáig eltelt idő mediánja 2 hónap volt; az esetek 75%-a 4 hónapon belül jelentkezett. A neutrofilszámot a duveliszib-kezelés első 2 hónapjában legalább 2 hetente ellenőrizni kell.

## CYP3A4-induktorok

Erős CYP3A-induktorokkal együtt alkalmazva a duveliszib expozíciója csökkenhet. Mivel a duveliszib plazmakoncentrációjának csökkenése a hatásosságot is csökkentheti, a duveliszib és erős CYP3A-induktorok együttes adása kerülendő (lásd 4.5 pont).

## CYP3A-szubsztrátok

A duveliszib és fő metabolitja, az IPI-656 erős CYP3A4-gátlók. Így a duveliszib kölcsönhatásba léphet a CYP3A által metabolizálódó gyógyszerekkel, aminek következtében a másik készítmény szérumkoncentrációja emelkedhet (lásd 4.5 pont). Ha a duveliszibet más gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, el kell olvasni a másik gyógyszer(ek) alkalmazási előírásában a CYP3A4-gátlókkal való együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlásokat. Kerülni kell a duveliszib és érzékeny CYP3A-szubsztrátok együttes adását, és lehetőség szerint olyan alternatív gyógyszereket kell alkalmazni, amelyek kevésbé érzékenyek a CYP3A4 gátlására.

## **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

### Egyéb gyógyszerek hatása a duveliszib farmakokinetikájára

#### *Erős és közepesen erős CYP3A4-induktorok*

7 napon keresztül napi egyszer 600 mg rifampin, egy erős CYP3A-induktor, és egyszer 25 mg *per os* duveliszib egyidejű alkalmazásakor egészséges felnőtteknél (N = 13) a duveliszib  $C_{max}$ -értéke 66%-kal, AUC-értéke pedig 82%-kal csökkent. Erős CYP3A-induktorral együtt adva a duveliszib expozíciója (AUC) csökken (lásd 5.2 pont), ami csökkentheti a duveliszib hatásosságát. Kerülni kell a duveliszib és erős CYP3A4-induktorok (pl. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotán, fenitoin, rifampin, közönséges orbáncfű) együttes adását.

10 napon keresztül napi kétszer 200 mg etravirin, egy közepesen erős CYP3A-induktor, és egyszer 25 mg *per os* duveliszib egyidejű alkalmazásakor egészséges felnőtteknél (N = 20) a duveliszib  $C_{max}$ -értéke 16%-kal, AUC-értéke pedig 35%-kal csökkent. A duveliszib és közepesen erős CYP3A-induktorok együttes alkalmazásakor kevesebb mint 1,5-szeresre csökkent a duveliszib AUC-értéke, és a dóziscsökkentés nem javasolt. Példák a közepesen erős CYP3A4-induktorokra: boszentán, efavirenz, etravirin, fenobarbitál, primidon. Ha közepesen erős CYP3A4-induktor alkalmazása szükséges, a beteget szoroson monitorozni kell, hogy nem csökken-e a várt hatásosság. Példák: boszentán, efavirenz, etravirin, fenobarbitál, primidon.

#### *Erős és közepesen erős CYP3A-gátlók*

5 napon keresztül napi kétszer 200 mg ketokonazol, egy erős CYP3A-gátló, és egyszer 10 mg *per os* duveliszib egyidejű alkalmazásakor egészséges felnőtteknél (N = 16) a duveliszib  $C_{max}$ -értéke 1,7-szeresre, AUC-értéke pedig 4-szeresre nőtt. Az időfüggő CYP3A4 auto-inhibíció miatt egyensúlyi állapotban a duveliszib érzékenysége a közepesen erős és az erős CYP3A4-gátlókkal szemben csökken. Fiziológiai alapú farmakokinetikai (PBPK) modellezés és szimuláció szerint becsülve a duveliszib-expozíció daganatos betegekben egyensúlyi állapotban kb. 1,6-szeresére nő, ha erős CYP3A4-gátlókkal – például ketokonazzal vagy itrakonazzal – együtt alkalmazzák.

A duveliszib adagját napi kétszer 15 mg-ra kell csökkenteni erős CYP3A4-gátlóval történő egyidejű alkalmazásakor (lásd 4.2 pont) (pl. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, klaritromicin, telitromicin, itrakonazol, nefazodon, kobicisztát, vorikonazol és pozakonazol, valamint grépfrütlé).

PBPK modellezés és szimuláció szerinti becslések szerint a közepesen erős CYP3A4-gátlókkal történő egyidejű alkalmazás nem fejt ki klinikailag jelentős hatást a duveliszib-expozícióra. A duveliszib adagjának csökkentésére nincs szükség közepesen erős CYP3A4-gátlókkal történő egyidejű alkalmazásakor (lásd 4.2 pont) (pl. aprepitant, ciprofloxacín, konivaptán, krizotinib, ciklosporin, diltiazem, dronedaron, eritromicin, flukonazol, fluvoxamin, imatinib, tofizopám, verapamil).



## A duveliszib hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

### *CYP3A4-szubsztrátok*

5 napon keresztül napi kétszer 25 mg duveliszib, valamint egyszer 2 mg *per os* midazolám, egy érzékeny CYP3A4-szubsztrát egyidejű alkalmazásakor egészséges felnőtteknél (N = 14) a midazolám AUC-értéke 4,3-szeresre, C<sub>max</sub>-értéke pedig 2,2-szeresre nőtt. Daganatos betegeknél PBPK szimulációk kimutatták, hogy egyensúlyi állapotban a midazolám C<sub>max</sub>-értéke kb. 2,5-szeresre, AUC-értéke pedig  $\geq 5$ -szörösre nőtt. Kerülni kell a midazolám és a duveliszib együttes adását.

A duveliszib és fő metabolitja, az IPI-656 erős CYP3A4-gátlók. A duveliszibbel történő együttes alkalmazáskor mérlegelni kell a CYP3A4-szubsztrát dózisének csökkentését, különösen a szűk terápiás indexű gyógyszerek esetén. A betegeket meg kell figyelni, hogy nem alakulnak-e ki a duveliszibbel egyidejűleg alkalmazott érzékeny CYP3A-szubsztrát toxicitására utaló jelek. Érzékeny szubsztrátok például a következők: alfentanil, avanafil, buspiron, konivaptán, darifenacin, darunavir, ebasztin, everolimusz, ibrutinib, lomitapid, lovasztatin, midazolám, naloxegol, nizoldipin, szakvinavir, szimvasztatin, szirolimusz, takrolimusz, tipranavir, triazolám, vardenafil, budezonid, dazatinib, dronedaron, eletriptán, eplerenon, felodipin, indinavir, lurazidon, maravirok, kvetiapin, szildenafil, tikagrelor, tolvaptán. Közepesen érzékeny szubsztrátok például a következők: alprazolám, aprepitant, atorvasztatin, kolchicin, eliglusztát, pimozyd, rilpivirin, rivaroxabán, tadalafile. Ez a lista nem teljes, és csupán iránymutatásként szolgál. A másik gyógyszer(ek) alkalmazási előírásában mindig el kell olvasni a CYP3A4-gátlókkal egyidejűleg történő alkalmazásra vonatkozó javaslatokat (lásd 4.4 pont).

### *Hormonális fogamzásgátlók*

Nem ismert, hogy a duveliszib csökkenti-e a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát. Ezért a hormonális fogamzásgátlást használó nőknek azt kell tanácsolni, hogy egy mechanikus gátláson alapuló („barrier”) módszert is alkalmazzanak egyidejűleg (lásd 4.6 pont).

### *Protonpumpagátlók*

Egy populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a protonpumpagátlók nem befolyásolják a Copiktra expozícióját. Protonpumpagátlók adhatók a duveliszibbel egyidejűleg.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

A duveliszib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében klinikailag releváns expozíciónál (lásd 5.3 pont). A Copiktra alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a duveliszib, illetve annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált gyermekre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Copiktra alkalmazásának ideje alatt és az utolsó adagot követő legalább 1 hónapra a szoptatást fel kell függeszteni.

### Termékenység

A duveliszib termékenységre gyakorolt hatásáról nem áll rendelkezésre humán adat. Patkányoknál megfigyeltek a herékre gyakorolt hatást, majmokban azonban nem.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Copiktra nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

## A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (gyakoriság  $\geq 20\%$ ) a következők: hasmenés vagy colitis, neutropenia, bőrkiütés, kimerültség, láz, köhögés, hányinger, felső légúti fertőzés, pneumonia, musculoskeletalis fájdalom, anaemia.

A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatások a pneumonia, a colitis és a hasmenés voltak.

## A mellékhatások táblázatos felsorolása

A duveliszib-kezeléssel kapcsolatosan jelentett mellékhatásokat a 2. táblázat szervrendszerek és gyakoriság szerint sorolja fel. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak megadva.

**2. táblázat: Duveliszibbel kezelt, rosszindulatú hematológiai megbetegedésekben szenvedő betegeknél jelentett gyógyszer mellékhatások (N = 442)**

Szervrendszer / preferált megnevezés vagy mellékhatás	Bármely fokú	3. vagy magasabb fokú
<b>Fertőző betegségek és parazita fertőzések</b>		
Alsó légúti fertőzés <sup>1</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
Sepsis	Gyakori	Gyakori
Felső légúti fertőzés <sup>1</sup>	Nagyon gyakori	Nem gyakori
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Neutropenia <sup>1</sup>	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Anaemia <sup>1</sup>	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Thrombocytopenia <sup>1</sup>	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
<b>Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>		
Csökkent étvágy	Nagyon gyakori	Nem gyakori
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Fejfájás <sup>1</sup>	Nagyon gyakori	Nem gyakori
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>		
Nehézlégzés <sup>1</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
Pneumonitis <sup>2</sup>	Gyakori	Gyakori
Köhögés <sup>1</sup>	Nagyon gyakori	Nem gyakori
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Hasmenés/Colitis <sup>3</sup>	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hányinger <sup>1</sup>	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Hányás	Nagyon gyakori	Gyakori
Hasi fájdalom <sup>1</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
Székrekedés	Nagyon gyakori	Nem gyakori
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>		
Bőrkiütés <sup>4</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
Viszketés <sup>1</sup>	Gyakori	Nem gyakori
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>		
Musculoskeletalis fájdalom <sup>1</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
Arthralgia	Nagyon gyakori	Nem gyakori
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>		

Szervrendszer / preferált megnevezés vagy mellékhatás	Bármely fokú	3. vagy magasabb fokú
Láz	Nagyon gyakori	Gyakori
Kimerültség <sup>1</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>		
Emelkedett lipázszint	Gyakori	Gyakori
Emelkedett transzaminázszintek <sup>5</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori

<sup>1</sup> Többféle preferált megnevezést magába foglaló közös megnevezés

<sup>2</sup> A „pneumonitis” megnevezésbe beletartoznak a következő preferált megnevezések: pneumonitis, interstitialis tüdőbetegség, tüdő infiltratio

<sup>3</sup> A „hasmenés/colitis” megnevezésbe beletartoznak a következő preferált megnevezések: colitis, enterocolitis, mikroszkópos colitis, colitis ulcerosa, hasmenés, haemorrhagiás hasmenés

<sup>4</sup> A „bőrkiütés” megnevezésbe beletartoznak a következő preferált megnevezések: dermatitis (beleértve: allergiás, exfoliatív és perivascularis), erythema (beleértve: multiforme), bőrkiütés (beleértve: exfoliatív, erythemás, follicularis, generalizált, maculosus és papulosus, viszkető, pustulosus), toxikus epidermalis necrolysis és toxikus bőrkiütés, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, gyógyszerkiütés, Stevens–Johnson-szindróma.

<sup>5</sup> Az „emelkedett transzaminázszintek” megnevezésbe beletartoznak a következő preferált megnevezések: emelkedett glutamát-piruvat-transzamináz-szint, emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint, emelkedett transzaminázszintek, hypertransaminasaemia, hepatocellularis sérülés, hepatotoxicitás.

Megjegyzés: Ha kezeléssel összefüggő toxicitás miatt 42 napnál hosszabban szüneteltetni kell a terápiát, akkor azt véglegesen le kell állítani.

### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Fertőzések*

A leggyakoribb súlyos fertőzések a pneumonia, a sepsis és az alsó légúti fertőzések voltak. A bármely fokú fertőzés kialakulásáig eltelt idő mediánja 3 hónap volt (tartomány: 1 nap – 32 hónap), az esetek 75%-a 6 hónapon belül jelentkezett. A duveliszib-kezelés megkezdése előtt a fertőzéseket ki kell kezelni. A betegeket fel kell szólítani arra, hogy jelentsenek bármilyen fertőzésre utaló újonnan kialakuló vagy súlyosbodó jelet és tünetet.

A fertőzések esetén szükséges teendőket lásd a 4.2 pontban (1. táblázat) és a 4.4 pontban.

#### *Hasmenés és colitis*

A bármely fokú hasmenés kialakulásáig eltelt idő mediánja 4 hónap volt (tartomány: 1 nap – 33 hónap), az esetek 75%-a 8 hónapon belül jelentkezett. Az események medián időtartama 0,5 hónap volt (tartomány: 1 nap – 29 hónap, 75 percentilis: 1 hónap). A betegeket fel kell szólítani arra, hogy jelentsenek bármilyen újonnan kialakuló vagy súlyosbodó hasmenést.

#### *Nem fertőzőes eredetű pneumonitis*

A bármely fokú pneumonitis kialakulásáig eltelt idő mediánja 4 hónap volt (tartomány: 9 nap – 27 hónap), az esetek 75%-a 9 hónapon belül jelentkezett. Az események medián időtartama 1 hónap volt, az esetek 75%-a 2 hónap alatt rendeződött.

A duveliszib-kezelést fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akik új vagy progresszív pulmonális jelekkel és tünetekkel jelentkeznek, mint például köhögés, nehézlégzés, hipoxia, interstitialis infiltrátumok egy radiológiai vizsgálaton, vagy az oxigénszaturáció több mint 5%-os csökkenése, és ki kell vizsgálni az etiológiát. Ha a pneumonitis fertőzőes eredetű, akkor a beteg az eddigi adaggal folytathatja a duveliszib-kezelést, amint a fertőzés, a pulmonális jelek, ill. tünetek megszűntek.

#### *Súlyos bőrreakciók*

A bármely fokú bőrreakció kialakulásáig eltelt idő mediánja 3 hónap volt (tartomány: 1 nap – 29 hónap, 75 percentilis: 6 hónap), az események medián időtartama 1 hónap volt (tartomány: 1 nap – 37 hónap, 75 percentilis: 2 hónap). A súlyos bőrreakciók közé tartozik a bőrkiütés, a Stevens–Johnson-szindróma (SJS), a toxikus epidermalis necrolysis (TEN), valamint az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS).

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

Túladagolás esetén a betegnél monitorozni kell a toxicitásra utaló jeleket (lásd 4.8 pont). Túladagolás esetén általános szupportív intézkedéseket és kezelést kell alkalmazni. A betegnél monitorozni kell a jeleket és tüneteket, a laboratóriumi paramétereket, valamint az életfunkciós paramétereket.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K) inhibitorok, ATC kód: L01 EM04

#### Hatásmechanizmus

A duveliszib a p110 $\delta$  (PI3K- $\delta$ ) és a PI3K- $\gamma$  foszfatidilinozitol 3-kináz kettős gátlója. A PI3K- $\delta$  gátlása közvetlenül csökkenti a malignus B-sejtvonalak és primer CLL tumorsejtek proliferációját és túlélését, míg a PI3K- $\gamma$  gátlása csökkenti a CD4+ T-sejtek és makrofágok aktivitását a tumor mikro környezetében, amelyek támogatják a malignus B-sejteket. Napi kétszer 25 mg adag esetén a duveliszib plazmaszintje nem feltétlenül elégséges ahhoz, hogy a PI3K- $\gamma$  tartós gátlásához vezessen, és a hatásossághoz csak korlátozottan járulhat hozzá a PI3K- $\gamma$  gátlása.

#### Kardiális elektrofiziológia

Megvizsgálták a naponta kétszer 25 mg és 75 mg dózisú duveliszib több dózisának a korrigált QT-(QTc) intervallumra kifejtett hatását korábban már kezelt, rosszindulatú hematológiai betegségekben szenvedő betegeknél. Nem észleltek 20 ezredmásodpercnél nagyobb megnyúlást a QTc-intervallumban.

#### Klinikai hatásosság relapszáló vagy refrakter CLL/SLL esetében

##### *IPI-145-07*

Egy randomizált, multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálatban (IPI-145-07 számú vizsgálat) a duveliszibet az ofatumumabbal hasonlították össze 319, CLL-ben (N = 312) vagy SLL-ben (N = 7) szenvedő felnőtt betegnél, akik már legalább egy korábbi kezelést kaptak. A betegek nem voltak megfelelőek purin-alapú analóg adagolási renddel történő kezelésre (a National Comprehensive Cancer Network, illetve a European Society for Medical Oncology irányelvei szerint), beleértve a purin-alapú kemoimmunoterápiától számított 36 hónapon belüli relapszust vagy a purin-alapú monoterápiától számított 24 hónapon belüli relapszust. Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akik korábban BTK- vagy PI3K-inhibitorokat kaptak. A vizsgálatba beléptetett betegek egyike sem részesült korábbi BCL-2-gátló kezelésben.

A vizsgálatban a betegeket 1:1 arányban randomizálták: az egyik csoportban az alanyok napi kétszer 25 mg duveliszibet kaptak a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig, a másik csoportban pedig 7 ciklusnyi ofatumumab-kezelést kaptak. Az ofatumumab adagolása a következők szerint zajlott: először 300 mg, majd egy héttel később 2000 mg hetente egyszer, 7 dózis erejéig, majd 2000 mg 4 hetente egyszer 4 további dózisig. 7 ciklust meghaladó ofatumumab-kezelés nem volt engedélyezett, és egyetlen beteg sem kapott 7-nél több ciklusnyi ofatumumabot.

A teljes vizsgálati populációban (randomizálás szerint 160 beteg a duveliszib-csoportban, 159 beteg pedig az ofatumumab-csoportban) a betegek életkorának mediánja 69 év volt (tartomány: 39–90 év), a

betegek 68%-a volt 65 évnél idősebb, 60%-uk volt férfi, és 92%-uk rendelkezett 0 vagy 1 értékű ECOG-teljesítménystátusszal (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group). A betegek 61%-a volt  $\geq$  I Rai-stádiumú, és 39%-uk volt  $\geq$  B Binet-stádiumú. A nem mutált IGHV (Ig nehézlánc variábilis régió V-111) jellemzőjű betegek aránya 71% volt. Az alanyok 38%-a kapott 1 korábbi terápiát, míg az alanyok 62%-a már legalább 2 korábbi terápiát kapott. 94% kapott korábban alkiláló terápiát, 38% kapott korábban bendamusztiin-terápiát, 80% kapott korábban rituximab-terápiát. A duveliszib-kar 60%-a, míg az ofatumumab-kar 71%-a kapott korábban purin-analóg kezelést (de az IwCLL meghatározása szerint nem voltak refrakterek). Kiinduláskor a betegek 46%-ának volt legalább egy minimum 5 cm-es tumora; a betegek 24%-ánál állt fenn dokumentált 17p-deléció, 32%-ánál dokumentált 17p-deléció és/vagy *TP53*-mutáció, és 23%-ánál dokumentált 11q-deléció. A kezdeti diagnózistól eltelt idő mediánja 7 év volt (tartomány: 0,3 – 34,7 év). A legutóbbi relapszus/refrakter diagnózis óta eltelt idő mediánja 2,4 hónap volt (tartomány: 0,2 – 80,2 hónap). A legutóbbi szisztémás terápia óta eltelt idő mediánja 19,5 hónap volt (tartomány: 0,5 – 148,8 hónap).

A randomizált kezelés során a duveliszib-expozíció medián időtartama 12 hónap volt (tartomány: 0,2–37 hónap), a betegek 72 %-a legalább 6 hónapon keresztül, míg 49%-uk legalább 12 hónapon keresztül kapott duveliszibet. Az ofatumumab-expozíció medián időtartama 5 hónap volt (tartomány: <0,1–6 hónap).

A Copiktra jóváhagyása azon betegek hatásossági és biztonságossági elemzésén alapul, akik legalább 2 korábbi terápiában részesültek, ahol az előny–kockázat arány kedvezőbbnek mutatkozott ebben az erőteljesebben előkezelte populációban, mint a teljes vizsgálati populációban.

A betegek ezen részhalmazában, akik legalább 2 korábbi terápiát kaptak (randomizálás szerint 95 beteg a duveliszib-karban, 101 pedig az ofatumumab-karban), a medián életkor 69 év volt (tartomány: 40–90 év), a betegek 70%-a volt 65 évnél idősebb, 59%-uk volt férfi, és 88%-uk rendelkezett 0 vagy 1 értékű ECOG-teljesítménystátusszal. A betegek 62%-a volt  $\geq$  I Rai-stádiumú, és 38%-uk volt  $\geq$  B Binet-stádiumú. A nem mutált IGHV (Ig nehézlánc variábilis régió V-111) jellemzőjű betegek aránya 69% volt. Az alanyok 46%-a kapott 2 korábbi terápiát, míg az alanyok 54%-a már legalább 3 korábbi terápiát kapott. 96% kapott korábban alkiláló terápiát, 51% kapott korábban bendamusztiin-terápiát, 86% kapott korábban rituximab-terápiát. A duveliszib-kar 70%-a, míg az ofatumumab-kar 77%-a kapott korábban purin-analóg kezelést (de az IwCLL meghatározása szerint nem voltak refrakterek). Kiinduláskor a betegek 52%-ának volt legalább egy minimum 5 cm-es tumora; a betegek 22%-ánál állt fenn dokumentált 17p-deléció, 31%-ánál dokumentált 17p-deléció és/vagy *TP53*-mutáció, és 27%-ánál dokumentált 11q-deléció. A kezdeti diagnózistól eltelt idő mediánja 8 év volt (tartomány: 0,9 – 34,7 év). A legutóbbi relapszus/refrakter diagnózis óta eltelt idő mediánja 2,6 hónap volt (tartomány: 0,2 – 69 hónap). A legutóbbi szisztémás terápia óta eltelt idő mediánja 15,5 hónap volt (tartomány: 0,5 – 107,2 hónap).

A randomizált kezelés során a duveliszib-expozíció medián időtartama 13 hónap volt (tartomány: 0,2–37 hónap), a betegek 80%-a legalább 6 hónapon keresztül, míg 52%-uk legalább 12 hónapon keresztül kapott duveliszibet. Az ofatumumab-expozíció medián időtartama 5 hónap volt (tartomány: <0,1–6 hónap).

A hatásosság a progressziómentes túlélésen (PFS, progression-free survival) alapult, amelyet egy független értékelő bizottság (IRC, independent review committee) értékelt. A betegeket a randomizált kezelés befejezését követően is utánkövették a betegség progresszióját figyelve, amíg meg nem kezdtek egy újabb daganatellenes terápiát. A többi hatásossági mutató között szerepelt a teljes válaszarány (ORR, overall response rate). A teljes válaszarány és a teljes túlélés hatásossági végpontokat fő másodlagos hatásossági végpontnak minősítették, amelyeket csak akkor teszteltek, ha a progressziómentes túlélés mint elsődleges végpont szignifikáns volt.

Az eredmények a 3. táblázatban és az 1. ábrán láthatók a betegek azon részhalmazára vonatkozóan, akik legalább két korábbi terápiát kaptak.

**3. táblázat: Hatásosság CLL-ben legalább két korábbi terápia után (IPI-145-07)**

Eredmény	Duveliszib N = 95	Ofatumumab N = 101
<b>PFS az IRC szerint</b>		
Medián PFS (95%-os CI), hónap <sup>a</sup>	16,4 (12,0–20,5)	9,1 (7,9–10,7)
Relatív hazard (95%-os CI), <sup>b</sup> duveliszib/ofatumumab	0,4 (0,27–0,59)	
p-érték	<0,0001	
<b>Válaszarány az IRC szerint</b>		
ORR, n (%) <sup>c</sup> (95%-os 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-érték	<0,0001	
<b>Teljes túlélés (OS<sup>d</sup>)</b>		
Medián OS (95%-os CI), hónap <sup>a</sup>	45,2 (35,9–59,7)	46,9 (33,3–75,0)
Relatív hazard (95%-os CI), <sup>b</sup> duveliszib/ofatumumab p-érték	1,1 (0,7–1,6) 0,6065	

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; CR = teljes válasz; IRC = független értékelő bizottság; PFS = progressziómentes túlélés; PR = részleges válasz; NE = nem került értékelésre

<sup>a</sup> Kaplan–Meier-becslés

<sup>b</sup> Stratifikált Cox-féle arányos kockázat modell a randomizálás szerinti stratifikálással

<sup>c</sup> IWCLL vagy felülvizsgált IWG válaszkritériumok, a kezeléssel összefüggő lymphocytosis szerinti módosítással

<sup>d</sup> A teljes túlélés elemzésébe beletartoztak azon betegek adatai is, akik a vizsgálat során ofatumumabot kaptak, majd pedig duveliszibet egy kiterjesztett vizsgálatban, az ITT-elemzés alapján. Mindkét kar betegeit utánkövezték a teljes túlélést figyelve a randomizált kezelés abbahagyása után, függetlenül attól, hogy kaptak-e későbbi kezelést. Az OS frissült valamennyi vizsgálati alánnyal a végső elemzés szerint.

**4. táblázat: A PFS és a válszarányok összesítése a kezelési részhalmazokban, azoknál a betegeknél, akik legalább két korábbi terápiát kaptak – (IPI-145-07)**

Eredmény az IRC szerint	Duveliszib	Ofatumumab
<b>17p-deléció/TP53-mutáció</b>	<b>N = 29</b>	<b>N = 30</b>
Medián PFS (95%-os CI), hónap <sup>a</sup>	12,8 (8,9–22,1)	8,7 (5,3–12,6)
Relatív hazard (95%-os CI), <sup>b</sup> duveliszib/ofatumumab	0,36 (0,18–0,72)	
ORR, (95%-os CI) <sup>c</sup>	72,4 (56,1–88,7)	36,7 (19,4–53,9)
<b>Életkor ≥ 65</b>	<b>N = 68</b>	<b>N = 69</b>
Medián PFS (95%-os CI), hónap <sup>a</sup>	16,4 (10,4–24,0)	9,2 (8,7–10,8)
Relatív hazard (95%-os CI), <sup>b</sup> duveliszib/ofatumumab	0,38 (0,24–0,61)	
ORR, (95%-os CI) <sup>c</sup>	77,9 (68,1–87,8)	39,1 (27,6–50,6)
<b>Nem mutált IGHV</b>	<b>N = 65</b>	<b>N = 70</b>
Medián PFS (95%-os CI), hónap <sup>a</sup>	17,4 (12,0–24,0)	9,0 (7,3–10,7)
Relatív hazard (95%-os CI), <sup>b</sup> duveliszib/ofatumumab	0,27 (0,17–0,45)	
ORR, (95%-os CI) <sup>c</sup>	86,2 (77,8–94,6)	40 (28,5–51,5)

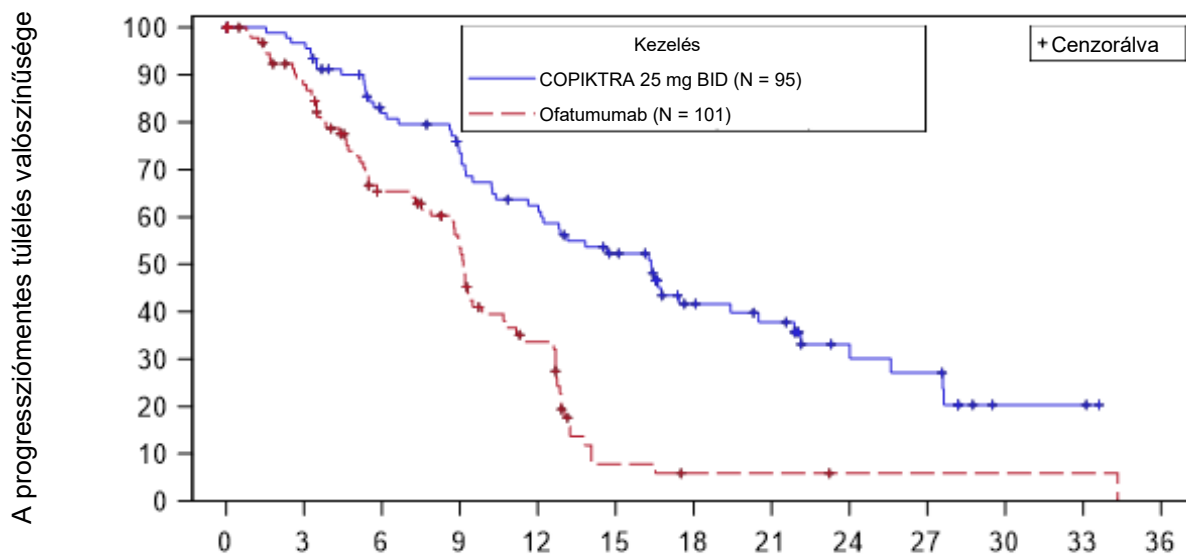
Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; IRC = független értékelő bizottság; PFS = progressziómentes túlélés

<sup>a</sup> Kaplan–Meier-becslés

<sup>b</sup> Cox-féle arányos kockázati modell

<sup>c</sup> IWCLL vagy felülvizsgált IWG válaszkritériumok, a kezeléssel összefüggő lymphocytosis szerinti módosítással

**1. ábra: A PFS Kaplan–Meier-görbéje az IRC szerint, olyan betegeknél, akik legalább két korábbi terápiát kaptak (IPI-145-07)**



Kockázatnak kitettek száma	Idő (hónap)													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	
COPIKTRA	95	88	69	60	50	39	23	19	11	9	2	2	0	
Ofatumumab	101	78	52	39	22	4	2	2	1	1	1	1	0	

Klinikai hatásosság relapszáló vagy refrakter follikuláris limfóma (FL) esetében

*IPI-145-06*

Korábban kezelt, FL-ben szenvedő betegeknél a duveliszib hatásossága egy egykarú, multicentrikus vizsgálaton alapul (IPI-145-06 számú vizsgálat). Ebben a vizsgálatban naponta kétszer 25 mg duveliszibet adtak 129, indolens B-sejtes non-Hodgkin limfómában szenvedő betegnek (iNHL, beleértve: FL, n = 83; SLL, n = 28; valamint marginális zóna limfóma [MZL], n = 18), akiknél a rituximab, valamint a kemoterápia vagy a radioimmunterápia nem volt hatásos (refrakter betegek). A refrakter betegség meghatározása: az utolsó adagot követő 6 hónapon belül relapszus vagy a részlegesnél is kisebb válasz. A vizsgálatban nem vehettek részt a következők: 3b fokú FL, nagy sejtttranszformáció, korábbi allogén transzplantáció, PI3K-gátló vagy Bruton-féle tirozin-kináz-gátló korábbi alkalmazása.

A medián életkor 65 év volt (tartomány: 30 – 90 év), a betegek 50%-a volt 65 évesnél idősebb, 14%-uk volt 75 éves vagy idősebb, 68%-uk volt férfi, és 40%-uknak volt nagyméretű tumora a kiinduláskor (céllezio  $\geq 5$  cm). A betegek korábbi kezeléseinek számának mediánértéke 3 volt (tartomány: 1–18), a betegek 96%-a volt refrakter a legutóbbi kezelésre, és 77%-uk volt refrakter 2 vagy több korábbi kezelésre. A betegek 98%-a refrakter volt a rituximabra, 91%-uk pedig egy alkiláló szerre. A betegek többségénél (kb. 75%-nál) korai relapszus fordult elő (nem reagált a kezelésre, progrediált a betegsége vagy 2 évnél rövidebb idő telt el a következő kezelésig) az első kezelés után. A kezdeti diagnózistól eltelt idő mediánja 4,5 év volt (tartomány: 4 hónap – 27 év). A legtöbb betegnek (95%) 0 vagy 1 volt az ECOG-teljesítményszámja.

A duveliszib-expozíció medián időtartama 7 hónap volt (tartomány: 0,4–45,5 hónap), a betegek 53%-a legalább 6 hónapon keresztül, míg 26%-uk legalább 12 hónapon keresztül kapott duveliszibet.

A hatásosság a teljes válaszarányon mint elsődleges végponton alapult. A másodlagos végpontok: progressziómentes túlélés, a válasz időtartama (IRC által felmérve), valamint a teljes túlélés (5. táblázat).

**5. táblázat: Hatásosság legalább két korábbi terápián átesett, relapszáló vagy refrakter FL-ben szenvedő betegeknél (IPI-145-06)**

Végpont	
---------	--

FL	N = 73
ORR, n (%) <sup>a</sup>	29 (40)
95%-os CI	(31–54)
CR, n (%)	0
PR, n (%)	29 (40)
A válasz időtartama	
Tartomány, hónap	0,0 <sup>+</sup> – 41,9
Medián DOR (95%-os CI), hónap <sup>b</sup>	10,01 (6,3; NE)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; CR = teljes válasz; IRC = független értékelő bizottság; ORR = teljes válaszarány; PR = részleges válasz; DOR = válasz időtartama; NE = nem került értékelésre

<sup>a</sup> IRC szerint, a Revised International Working Group kritériumai alapján

<sup>b</sup> Kaplan–Meier-bebecslés

<sup>+</sup> Cenzorált megfigyelést jelöl

## Idősek

A duveliszib klinikai vizsgálatában 270 (61%) olyan beteg vett részt, aki betöltötte a 65. életévét, és 104 (24 %) olyan beteg, aki betöltötte a 75. életévét. Sem a hatásosságban, sem a biztonságosságban nem észleltek jelentős különbséget a 65 évesnél fiatalabb és a 65. életévét már betöltött betegek között. Idős (65. életévüket betöltött) betegeknek nincs szükség különleges dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

## Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a duveliszib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az érett B-sejt malignitások születéstől 18 éves korig történő kezelése tekintetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Egyszeri dózis alkalmazása után a duveliszib-expozíció dózisarányosan növekedett 8–75 mg-os dózistartományban (amely az ajánlott adag 0,3–3-szorosa). A dózisarányosság több adag után nem igazolódott.

Napi kétszer 25 mg duveliszib betegeknek történő beadása után egyensúlyi állapotban a maximális koncentráció ( $C_{max}$ ) mértani középértéke (CV%) 1,5 µg/ml (64%) volt, az AUC pedig 7,9 µg×óra/ml (77%) volt.

## Felszívódás

Egyszeri *per os* adag után 25 mg duveliszib abszolút biohasznosulása egészséges önkéntesekben 42% volt. Betegekben a maximális koncentrációig ( $t_{max}$ ) eltelt idő mediánja 1-2 óra volt.

### *Az étkezés hatása*

A duveliszib étkezéstől függetlenül bevehető. Amikor egy duveliszib dózist magas zsírtartalmú étellel együtt vette be a beteg (ahol az étkezés kalóriatartalmának kb. 50%-át a zsír adta), a duveliszib  $C_{max}$ -értéke kb. 37%-kal, AUC-értéke pedig kb. 6%-kal csökkent az éhgyomorra bevett adagnál mért értékekhez képest.

## Eloszlás

A duveliszib fehérjekötődése magasabb, mint 95%. Az átlagos vér–plazma arány 0,5 volt. Egyensúlyi állapotban a látszólagos eloszlási térfogat ( $V_{ss}/F$ ) mértani középértéke (CV%) 28,5 l (62%) volt.

## Biotranszformáció



A duveliszibet elsősorban a citokróom P450 CYP3A4 metabolizálja. Fő metabolitja az IPI-656, amely farmakológiailag inaktív a klinikailag megfigyelt expozíciós szinteknél.

### Elimináció

Limfómában vagy leukémiában szenvedő betegeknél egyensúlyi állapotban a látszólagos szisztémás clearance mértani középértéke (CV%) 4,2 l/óra (56%). A duveliszib eliminációs felezési idejének mértani középértéke (CV%) 4,7 óra (57%) a bevétel utáni 0–8 órában.

### Kiválasztás

Izotóppal jelölt duveliszib egyszeri 25 mg *per os* dózisát követően a radioaktivitás 79%-a ürült ki a székletben (11% változatlan formában), 14%-a pedig a vizeletben (1% változatlan formában). Ezeket az adatokat egészséges alanyoknál mérték.

### In vitro gyógyszerköcsönhatási vizsgálatok

A duveliszib a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrák-rezisztens fehérje (BCRP) szubsztrátja. *Per os* adagolás után a duveliszib nagy mennyiségben felszívódik, ezért a P-gp- és BCRP-gátlók klinikailag releváns hatása nem várható.

*In vivo* humán farmakokinetikai adatokkal kombinált *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a duveliszib, illetve fő metabolitja, az IPI-656, valamint az OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP és P-gp szubsztrátjai közötti klinikailag releváns gyógyszerköcsönhatás nem valószínű. Ezért a Pgp-vel, a BCRP-vel és a CYP2C8-cal történő interakciós vizsgálatokat nem tartották szükségesnek.

Mind a duveliszibról, mind az IPI-656 metabolitról megállapították, hogy közvetlen gátlói a CYP2C8 és a CYP3A4 enzimnek, valamint anyagcserefüggő gátlója a CYP3A4 enzimnek (lás 4.5 pont). Szimulációk arra utaltak, hogy szupraterápiás adagokban a duveliszib enyhe gátlója lehet a CYP2C8 enzimnek, de ez valószínűleg nem eredményez klinikailag releváns köcsönhatást.

### Különleges betegcsoportok

Az életkor (18–90 év), a nem, a rassz, a vesekárosodás (kreatinin-clearance 23–80 ml/perc), a májkárosodás (Child-Pugh A, B és C stádium), valamint a testtömeg (40–154 kg) nem volt klinikailag jelentős hatással a duveliszib expozíciójára.

A duveliszib farmakokinetikája nagy mértékben változó volt a közepesen súlyos és a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A duveliszib AUC<sub>0-∞</sub>-értékének geometriai középértéke az enyhe, a közepesen súlyos, illetve a súlyos májkárosodásban szenvedő alanyok körében alacsonyabb volt (20%-on belül), mint az egészséges alanyoknál megfigyelt expozíció (az egészséges alanyoknál megfigyelt expozícióhoz képest 89%, 94%, illetve 81%), de ez klinikailag nem minősült jelentősnek. A közepesen súlyos és a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az expozíció jelentősen változó volt (CV% 46–67%); ezeket a betegeket gondosan monitorozni kell mellékhatások tekintetében (lásd 4.4 pont).

A daganatos betegek esetében mért expozíciók körülbelül 2-szer magasabbak voltak az egészséges alanyoknál megfigyelt expozíciónál.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Patkányokon és közönséges makákókon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a mellékhatások főként a várható túlzott farmakológiával voltak kapcsolatosak, beleértve a nyirokszövetekre, a csontvelőre és a hematológiai paraméterekre gyakorolt mellékhatásokat, amelyet a naponta kétszer 25 mg-os maximális javasolt humán dózis 2–11-szeresét kitevő duveliszib-összmenység, illetve az ennek megfelelő 8–16-szoros szabad duveliszib-expozíció okozott. A duveliszib nem okozott genetikai károsodást sem *in vitro*, sem *in vivo* vizsgálatokban.

Patkányokon és nyulakon végzett dóziskereső és pivotális embriofötális fejlődési toxicitási vizsgálatok a duveliszib (szabad frakció) csak a naponta kétszer 25 mg-os maximális javasolt humán dózis több mint 25-szörösét kitevő (4-5-szörös plazma-összkoncentrációnak megfelelő) szabad plazmexpoziciónál okozott embriofötális fejlődési toxicitást.

A duveliszibbel nem végeztek termékenységi vizsgálatokat. Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban hím és nőstény patkányoknál a következő szövettani eredményeket kapták: herék (epithelium-atrophia herecsatornácskákban, csökkent tömeg, lágy herék), mellékhere (kis méret, oligo-/aspermia) hímeknél, petefészek (csökkent tömeg) és méh (atrophia) nőstényeknél.

A duveliszibbel nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### A kapszula tartalma

kolloid szilícium-dioxid  
kroszpovidon  
magnézium-sztearát  
mikrokristályos cellulóz

#### Kapszulahéj

zselatin  
titán-dioxid (E 171)  
vörös vas-oxid (E 172)

#### Fekete jelölőfesték

sellak máz  
fekete vas-oxid (E 172)  
propilénglikol  
ammónium-hidroxid

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Copiktra 15 mg kemény kapszula

4 év

#### Copiktra 25 mg kemény kapszula

5 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

#### Copiktra 15 mg kemény kapszula

Gyermekbiztos PVC-PE-PCTFE/alumínium buboréksomagolás.

Kiszerezés: 28 napnyi adagot tartalmazó doboz, benne 56 db kapszula (2 db, egyenként 28 kapszulát tartalmazó buboréksomagolás).

#### Copiktra 25 mg kemény kapszula

Gyermekbiztos PVC-PE-PCTFE/alumínium buboréksomagolás.

Kiszerezés: 28 napnyi adagot tartalmazó doboz, benne 56 db kapszula (2 db, egyenként 28 kapszulát tartalmazó buboréksomagolás).

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Írország

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1542/001

EU/1/21/1542/002

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. május 19.

### **10. A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Millmount Healthcare Limited (PCI Pharma Services néven végez értékesítési tevékenységet)  
Block-7, City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60  
Írország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Copiktra 15 mg kemény kapszula  
duveliszib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg duveliszibet tartalmaz (monohidrát formájában) kemény kapszulánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 db kemény kapszula (2 db, egyenként 28 kapszulát tartalmazó buboréksomagolás)

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.  
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

#### 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN



**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1542/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Copiktra 15 mg kapszula

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ KÜLSŐ TASAKON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ TASAK

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Copiktra 15 mg kemény kapszula  
duveliszib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg duveliszibet tartalmaz (monohidrát formájában) kemény kapszulánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

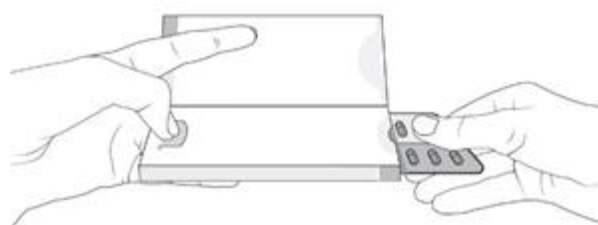
#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db kemény kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

##### 1. Itt nyomja meg és tartsa meg



##### FELBONTÁSI UTASÍTÁSOK

1. A hüvelykujja körmével óvatosan nyomja meg a gombot, és tarts benyomva.
2. Húzza ki a gyógyszerlevelet.
3. Keresse meg a megfelelő napi kapszulát a buboréksomagoláson, nyomja ki a csomagolásból, majd vegye be a kapszulát.
4. A bezáráshoz csúsztassa vissza a gyógyszerlevelet a dobozba.

##### 2. Itt húzza ki

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1542/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Copiktra 15 mg kemény kapszula  
duveliszib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Secura Bio Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Copiktra 25 mg kemény kapszula  
duveliszib

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

25 mg duveliszibet tartalmaz (monohidrát formájában) kemény kapszulánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 db kemény kapszula (2 db, egyenként 28 kapszulát tartalmazó buboréksomagolás)

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

#### **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1542/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Copiktra 25 mg kapszula

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ KÜLSŐ TASAKON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ TASAK

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Copiktra 25 mg kemény kapszula  
duveliszib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg duveliszibet tartalmaz (monohidrát formájában) kemény kapszulánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db kemény kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

##### 1. Itt nyomja meg és tartsa meg



##### FELBONTÁSI UTASÍTÁSOK

1. A hüvelykujja körmével óvatosan nyomja meg a gombot, és tartsa benyomva.
2. Húzza ki a gyógyszerlevelet.
3. Keresse meg a megfelelő napi kapszulát a buboréksomagoláson, nyomja ki a csomagolásból, majd vegye be a kapszulát.
4. A bezáráshoz csúsztassa vissza a gyógyszerlevelet a dobozba.

##### 2. Itt húzza ki



**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/21/1542/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Copiktra 25 mg kemény kapszula  
duveliszib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Secura Bio Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Copiktra 15 mg kemény kapszula Copiktra 25 mg kemény kapszula duveliszib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Copiktra és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Copiktra szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Copiktra-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Copiktra-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Copiktra és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Copiktra egy duveliszib nevű hatóanyagot tartalmazó daganatellenes gyógyszer. Úgy hat, hogy gátolja azoknak az enzimeknek a hatását, amelyek a B-limfociták (bizonyos típusú fehérvérsejtek) növekedéséhez és túléléséhez szükségesek. Ezek az enzimek túlságosan aktívak bizonyos rákos fehérvérsejtekben, és a blokkolásukkal a Copiktra el tudja pusztítani a rákos B-limfocitákat, csökkenteni tudja a számukat.

A Copiktra a B-limfociták alábbi rákbetegségeinek kezelésére szolgál:

- krónikus limfocitás leukémia (vagy kissejtes limfocitás limfóma)
- follikuláris leukémia.

Ezekben a betegségekben a B-limfociták túl gyorsan szaporodnak és túl hosszú ideig élnek, így túl sok lesz belőlük a vérben vagy a nyirokcsomókban. A Copiktra-t akkor alkalmazzák, ha a beteg korábban már legalább 2 másfajta kezelést kapott, de azok nem voltak hatásosak vagy jelenleg már nem hatásosak.

#### 2. Tudnivalók a Copiktra szedése előtt

##### Ne szedje a Copiktra-t:

- ha allergiás a duveliszibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Amennyiben nem biztos ebben, a Copiktra szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

## **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Copiktra szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha fertőzése van. Ezt a Copiktra szedésének megkezdése előtt ki kell kezelni.
- ha bélproblémái vannak.
- ha tüdőproblémái vagy légzési problémái vannak.

### Fertőzések

A Copiktra-kezelés alatt gyakoriak a fertőzések, amelyek súlyosak lehetnek, és akár halálhoz is vezethetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a Copiktra-kezelés alatt lázat, hidegrázást vagy egyéb olyan jelet tapasztal, amely fertőzésre utalhat. Kezelőorvosa felírhat egy másik gyógyszert a Copiktra szedése alatt, hogy bizonyos típusú fertőzéseket megelőzzön.

### Hasmenés vagy vastagbélgyulladás

A Copiktra-kezelés alatt gyakori a hasmenés vagy a vastagbélgyulladás (kolitisz), amely súlyos lehet, és akár halálhoz is vezethet. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha újonnan jelentkező vagy súlyosbodó hasmenése van, ha nyákos vagy véres lesz a széklete, vagy ha súlyos hasfájást tapasztal. Kezelőorvosa gyógyszert fog felírni a hasmenés ellen, és legalább hetente ellenőrizni fogja az Ön állapotát. Ha hasmenése súlyos, vagy ha a hasmenés elleni gyógyszerek nem hatnak, előfordulhat, hogy szteroidkezelésre lesz szüksége.

### Bőrreakciók

A Copiktra bőrkiütéseket és más bőrreakciókat okozhat, amelyek súlyosak lehetnek, és akár halálhoz is vezethetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha újonnan kialakuló vagy súlyosbodó bőrkiütést vagy más bőrreakciót tapasztal a Copiktra-kezelés alatt, beleértve az alábbiakat:

- fájdalmas sebek vagy fekélyek a bőrön, az ajakon vagy a szájbán
- súlyos bőrkiütés hólyagokkal vagy bőrhámlással
- viszkető bőrkiütés
- lázzal társuló bőrkiütés

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa felír gyógyszereket – akár szteroidot is – a bőrkiütés vagy más bőrreakciók kezelésére.

### Tüdőgyulladás

A Copiktra tüdőgyulladást okozhat, amely súlyos lehet, és akár halálhoz is vezethet. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha újonnan kialakuló vagy súlyosbodó köhögést vagy nehézlégzést tapasztal. Kezelőorvosa tüdővizsgálatokat kérhet, ha Ön légzési problémákat tapasztal. Kezelőorvosa szteroid gyógyszerrel kezelheti Önt, ha olyan tüdőgyulladása alakul ki, amelyet nem fertőzés okozott.

### Emelkedett májenzimszintek

A Copiktra rendellenességeket okozhat azokban a vérvételi eredményekben, amelyek a májműködést mutatják. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az esetleges májproblémákat a Copiktra-kezelés alatt. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha májbetegség tünetei jelentkeznek, beleértve a bőr vagy a szemfehérje besárgulását, hasfájást, véraláfutást vagy a szokásosnál könnyebben kialakuló vérzést.

### Vérkép

A Copiktra-val kezelt betegeknél alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia) és a vörösvérsejtszám csökkenése (anémia vagy vérszegénység) alakulhat ki. Mindkettő súlyos lehet. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a vérképét. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha lázat vagy fertőzésre utaló bármilyen jelet tapasztal, vagy ha fáradtnak érzi magát, szédül vagy fejfájása van.

Ha a fenti súlyos mellékhatások bármelyike kialakul a Copiktra-kezelés alatt, kezelőorvosa szüneteltetheti a kezelést, megváltoztathatja a Copiktra adagját, vagy teljesen leállíthatja a Copiktra-kezelést.

## Gyermekek és serdülők

A gyógyszer alkalmazása gyermekeknél és a 18. életévüket be nem töltött serdülőknél nem javasolt, mert ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

## Egyéb gyógyszerek és a Copiktra

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a Copiktra befolyásolhatja néhány más gyógyszer hatását, és néhány más gyógyszer is befolyásolhatja a Copiktra hatását.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben az alábbi hatóanyagú gyógyszerek valamelyikét szedi:

- **alfentanil, fentanil, metadon, buprenorfin/naloxon**, fájdalomcsillapításra alkalmazott gyógyszerek
- **alfuzozin**, a prosztatata megnagyobbodásának kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **amiodaron, bepridil, dizopiramid, lidokain, kinidin**, szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil**, a magas vérnyomás és a szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **amprenavir, atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirin, foszamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir**, a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **aprepitant**, egy hányás megelőzésére alkalmazott gyógyszer
- **boceprevir, telaprevir**, hepatitisz C-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **boszentán**, a nehézlégzést okozó pulmonális hipertónia kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **budezonid, flutikazon**, szteroid gyógyszerek a szénanátha és az asztma kezelésére, valamint **szalmeterol**, az asztma kezelésére
- **buspiron, klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepam, zolpidem**, idegrendszeri betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **karbamazepin, mefenitoin, fenitoin**, görcsrohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszerek
- **ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz**, transzplantáció után a szervkilökődés megelőzésére alkalmazott gyógyszerek
- **ciprofloxacín, klaritromicin, eritromicin, nafcillin, telitromicin**, bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **cizaprid**, bizonyos gyomorpanaszok enyhítésére alkalmazott gyógyszer
- **kolchicin**, a köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **konivaptán**, szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **dabigatrán, warfarin**, vérrögképződést gátló gyógyszerek
- **dazatinib, imatinib, nilotinib, paklitaxel, vinblasztin, vinkrisztin**, rák kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **dihidro-ergotamin, ergotamin**, migrénes fejfájás kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol vagy vorikonazol**, gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **midazolám, triazolám**, szájon át szedve altatónak vagy a szorongás enyhítésére
- **modafinil**, túlzott álomosság kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **szájon át szedett vagy beültetett hormonális fogamzásgátlók**, a terhesség megelőzése céljából alkalmazott gyógyszerek
- **pimozid**, kóros gondolatok vagy érzések kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **kvetiapin**, a szkizofrénia, a bipoláris zavar és a súlyos depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer
- **rifabutín, rifampicin**, bakteriális fertőzések – például a tüdőgümőkór (tuberkulózis) – kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- **szildenafil, tadalafil**, impotencia kezelésére, valamint a nehézlégzést okozó pulmonális hipertónia kezelésére alkalmazott gyógyszerek

- „sztatinok”, például atorvasztatin, lovasztatin, szimvasztatin, a koleszterinszint csökkentésére alkalmazott gyógyszerek
- **közönséges orbáncfű** (*Hypericum perforatum*), növényi készítmény depresszió és szorongás kezelésére
- **trazodon**, a depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer

#### **A Copiktra egyidejű bevétele étellel és itallal**

Kerülje a grépfrútlé fogyasztását. A grépfrútlé befolyásolhatja a Copiktra hatását.

#### **Terhesség**

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A Copiktra szedése előtt terhességi tesztet kell végezni.

A Copiktra szedését terhesség alatt kerülni kell.

Ha Ön a Copiktra-kezelés alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

#### **Szoptatás**

Nem ismert, hogy a Copiktra átjut-e az anyatejbe. Nem szabad szoptatni a Copiktra-kezelés alatt és az utolsó adagot követően még legalább 1 hónapig.

#### **Fogamzásgátlás**

A Copiktra-kezelés ideje alatt és az utolsó adag bevétele után még legalább 1 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni, ami azt jelenti, hogy kétféle megbízható fogamzásgátlási módszert kell alkalmazni egyszerre.

#### Fogamzásgátló tabletták

Nem ismert, hogy a Copiktra csökkenti-e a fogamzásgátló tabletták hatásosságát. Ha Ön fogamzásgátló tablettát szed a Copiktra-kezelés alatt, akkor mechanikai gátláson alapuló fogamzásgátló módszert (például óvszert) is alkalmazni kell. Tanácsért forduljon kezelőorvosához.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Copiktra várhatóan nem befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

### **3. Hogyan kell szedni a Copiktra-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A Copiktra ajánlott adagja naponta kétszer 25 mg, szájon át bevéve. Kezelőorvosa azonban módosíthatja a Copiktra adagját, vagy megkérheti Önt a Copiktra szedésének abbahagyására is, ha Önnél bizonyos mellékhatások jelentkeznek. Ön saját maga ne módosítson az adagon, és ne is hagyja abba a Copiktra szedését anélkül, hogy előzőleg ne beszélt volna erről kezelőorvosával.

#### **A Copiktra kapszulát egészben nyelje le.**

Ne nyissa ki, ne törje össze és ne rágja szét a kapszulát. A kapszulát beveheti étkezéskor, de étkezések között is. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha gondot okoz a kapszula lenyelése.

#### **Ha az előírtnál több Copiktra-t vett be**

Ha az előírtnál több Copiktra-t vett be, azonnal értesítse a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályán. Vigye magával a gyógyszert és ezt a betegtájékoztatót, hogy könnyen el tudja magyarázni, mit vett be.



### **Ha elfelejtette bevenni a Copiktra-t**

Ügyeljen arra, hogy a Copiktra egyetlen adagját se felejtse el bevenni. Ha mégis elfelejt egy adagot, de az elfelejtett időpont óta 6 óránál kevesebb idő telt el, azonnal vegye be az elfelejtett adagot, a következő adagot pedig a szokásos időpontban vegye be. Ha viszont az elfelejtett időpont óta már több mint 6 óra eltelt, akkor hagyja ki az elfelejtett adagot, és a következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott kapszula pótlására.

### **Ha idő előtt abbahagyja a Copiktra szedését**

Kezelőorvosa engedélye nélkül ne hagyja abba a gyógyszer szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

### **Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek.**

**Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a következő tünetek valamelyikét észleli:**

- Láz, hidegrázás vagy fertőzésre utaló egyéb jelek
- Újonnan kialakuló vagy súlyosbodó hasmenés, nyákos vagy véres széklet vagy súlyos hasfájás
- Újonnan kialakuló vagy súlyosbodó bőrkiütés vagy más bőrreakciók, beleértve:
  - fájdalmas sebek vagy fekélyek a bőrön, az ajakon vagy a szájban
  - súlyos bőrkiütés hólyagokkal vagy bőrhámlással
  - bőrkiütés viszketéssel és/vagy lázzal
- Újonnan kialakuló vagy súlyosbodó köhögés vagy nehézlégzés

### **További mellékhatások**

**Nagyon gyakori:** 10 betegből több mint 1 beteget érinthet

- felső és alsó légúti fertőzések, tüdőfertőzés (tüdőgyulladás)
- bizonyos fehérvérsejtek számának csökkenése (neutropénia)
- vörösvérsejtek számának csökkenése (vérszegénység)
- a vér alvadását segítő sejtek számának csökkenése (trombocitopénia)
- csökkent étvágy
- fejfájás
- légszomj (nehézlégzés)
- köhögés
- vastagbélgyulladás (kolitisz), hasmenés (folyékony vagy laza széklet), hányás, hányinger, hasfájás
- székletürítési nehézség (székrekedés)
- bőrkiütés, néha hólyagokkal
- izomfájdalom, csontfájdalom, ízületi fájdalom
- láz
- kimerültség, gyengeség
- a hasnyálmirigy működését mutató fehérje emelkedett szintje a vérben
- emelkedett májenzimszintek a vérvételi eredményekben

**Gyakori:** 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- a fertőzés átterjedhet létfontosságú szervekre, és ennek következtében a szervek nem működnek megfelelően (szepszis)
- tüdőgyulladás (amelyet köhögés és nehézlégzés jellemez)

**Nem gyakori:** 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- a bőr súlyos, esetleg halálos kimenetelű hámlása (toxikus epidermális nekrolízis, Stevens–Johnson-szindróma, egy bizonyos fehérvérsejt számának növekedésével (eozinofiliával) és az egész testet érintő tünetekkel járó gyógyszerkiütés)

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Copiktra-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborécsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Copiktra?**

- A készítmény hatóanyaga a duveliszib. 15 mg vagy 25 mg duveliszibet tartalmaz (monohidrát formájában) kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők:  
A kapszula tartalmában: koloid szilikon-dioxid, kroszpovidon, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz.  
A kapszula héjában: zselatin, titán-dioxid (E 171), vörös vas-oxid (E 172).  
Fekete jelölőfesték: sellak máz, fekete vas-oxid (E 172), propilénglikol, ammónium-hidroxid.

### **Milyen a Copiktra külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

#### Copiktra 15 mg kemény kapszula

- Átlátszatlan, rózsaszín kapszula, fekete „duv 15 mg” felirattal.
- Kiszerelés: 28 napnyi adagot tartalmazó doboz, benne 56 db kapszula (2 db, egyenként 28 kapszulát tartalmazó buborécsomagolás).

#### Copiktra 25 mg kemény kapszula

- Átlátszatlan kapszula, fehér-törtfehér alsó résszel és narancssárga felső résszel, fekete „duv 25 mg” felirattal.
- Kiszerelés: 28 napnyi adagot tartalmazó doboz, benne 56 db kapszula (2 db, egyenként 28 kapszulát tartalmazó buborécsomagolás).

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Írország

**Gyártó**

Millmount Healthcare Limited (PCI Pharma Services néven végez értékesítési tevékenységet)  
Block 7, City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60  
Írország

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:****Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján:  
<http://www.ema.europa.eu>.