

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Copiktra 15 mg kietosios kapsulės

Copiktra 25 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Copiktra 15 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 15 mg duvelisibo (duvelisibo monohidrato pavidalu).

Copiktra 25 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 25 mg duvelisibo (duvelisibo monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Copiktra 15 mg kietosios kapsulės

Matinės, rožinės, 2 dydžio kietos želatinos kapsulės, juodu rašalu pažymėtos užrašu „duv 15 mg“. Matmenys: maždaug 18 mm x 6 mm (ilgis ir skersmuo).

Copiktra 25 mg kietosios kapsulės

Matinės, baltos arba beveik baltos ir oranžinės spalvos, 2 dydžio kietos želatinos kapsulės, juodu rašalu pažymėtos užrašu „duv 25 mg“. Matmenys: maždaug 18 mm x 6 mm (ilgis ir skersmuo).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Copiktra monoterapija skirta suaugusiems pacientams, kuriems:

- po ne mažiau kaip dviejų ankstesnių gydymo kursų diagnozuojama recidyvavusi arba refrakterinė lėtinė limfocitinė leukemija (LLL) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius);
- diagnozuojama folikulinė limfoma (FL), refrakteriška ne mažiau kaip dviem ankstesniems gydymo sisteminio poveikio vaistiniaisi preparatais kursams. (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Copiktra turi taikyti gydytojas, turintis gydymo vaistiniaisi preparatais nuo vėžio patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 25 mg duvelisibo du kartus per parą. Ciklą sudaro 28 dienos. Gydymas turi būti tęsiamas, kol liga pradės progresuoti arba pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.

Vėliau išgerta arba neišgerta vaistinio preparato dozė

Pacientus reikia informuoti, kad, pavėlavus išgerti vaistinio preparato dozę mažiau nei 6 valandas, pamirštą dozę reikia tuoj pat išgerti, o kitą dozę – išgerti įprastu laiku. Pavėlavus išgerti vaistinį preparatą ilgiau nei 6 valandas, pacientams reikia nurodyti palaukti ir kitą vaistinio preparato dozę išgerti įprastu laiku.

Dozės modifikavimas, kai kartu vartojami CYP3A4 inhibitoriai

Copiktra dozę reikia sumažinti iki 15 mg du kartus per parą, kai vaistinis preparatas vartojamas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu) (žr. 4.5 skyrių). Dozės koreguoti nebūtina, kai vaistinis preparatas vartojamas kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., flukonazolu), bet reikia atidžiai stebėti pacientą dėl galimų nepageidaujamų reakcijų į duvelisibą.

Dozės modifikavimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Toksinį poveikį reikia valdyti taip, kaip nurodyta 1 lentelėje – sumažinant Copiktra dozę, laikinai arba visiškai nutraukiant gydymą šiuo vaistiniu preparatu.

1 lentelė. Copiktra dozės modifikavimas ir toksinio poveikio valdymas

Toksinis poveikis	Nepageidaujamos reakcijos laipsnis	Rekomenduojama valdymo priemonė
Ne hematologinės nepageidaujamos reakcijos		
Infekcijos	3 ar didesnio laipsnio infekcija	• Laikinais nutraukti gydymą Copiktra, kol infekcija praeis. • Atnaujinti gydymą ta pačia arba mažesne doze (25 mg arba 15 mg du kartus per parą).
	Klinikinė CMV infekcija arba viremija (teigiamas PGR arba antigenų tyrimo rezultatas)	• Laikinais nutraukti gydymą Copiktra, kol infekcija arba viremija praeis. • Atnaujinti gydymą ta pačia arba mažesne doze (25 mg arba 15 mg du kartus per parą). • Jeigu gydymas Copiktra atnaujinamas, bent kartą per mėnesį tikrinti pacientą dėl CMV reaktyvacijos (atliekant PGR arba antigenų tyrimą). Atliekant klinikinius tyrimus iNHL, FL (IPI-145-06) ir CLL/SLL (IPI-145-07), gydymo rezultatai pradėjus vartoti tokią pat dozę arba ją sumažinus buvo panašūs.
	PJP	• Įtariant PJP, laikinai nutraukti gydymą Copiktra, kol bus atliktas vertinimas. • Patvirtinus PJP, visiškai nutraukti gydymą Copiktra.
Neinfekcinės kilmės viduriavimas arba kolitas	Nestiprus arba vidutinio stiprumo viduriavimas (1–2 laipsnio, iki 6 tuštinimosi kartų per parą daugiau, nei prieš pradedant vartoti Copiktra), reaguojantis į gydymą vaistiniais preparatais nuo viduriavimo, ARBA	• Nekeisti dozės. • Pagal poreikį pradėti pagalbinį gydymą vaistiniais preparatais nuo viduriavimo. • Tikrinti sveikatos būklę bent kartą per savaitę, kol nepageidaujama reakcija praeis.

Toksinis poveikis	Nepageidaujamos reakcijos laipsnis	Rekomenduojama valdymo priemonė
	besimptomis (1 laipsnio) kolitas	
	Nestiprus arba vidutinio stiprumo viduriavimas (1–2 laipsnio, iki 6 tuštinimosi kartų per parą daugiau, nei prieš pradedant vartoti Copiktra), nereaguojantis į gydymą vaistiniais preparatais nuo viduriavimo	• Laikinais nutraukti gydymą Copiktra, kol nepageidaujama reakcija praeis. • Pradėti pagalbinį gydymą žarnyną veikiančiais steroidais (pvz., budezonidu). • Tikrinti sveikatos būklę bent kartą per savaitę, kol nepageidaujama reakcija praeis. • Atnaujinti gydymą mažesne doze (15 mg du kartus per parą).
	Skausmas juosmens srityje, gleivingos arba kraujingos išmatos, pasikeitę tuštinimosi ypatumai, su pilvaplėve susiję požymiai ARBA stiprus viduriavimas (3 laipsnio, daugiau kaip 6 tuštinimosi kartais daugiau, nei prieš pradedant vartoti Copiktra)	• Laikinais nutraukti gydymą Copiktra, kol nepageidaujama reakcija praeis. • Pradėti pagalbinį gydymą žarnyną veikiančiais steroidais (pvz., budezonidu) arba sisteminio poveikio steroidais. • Tikrinti sveikatos būklę bent kartą per savaitę, kol nepageidaujama reakcija praeis. • Atnaujinti gydymą mažesne doze (15 mg du kartus per parą). • Pasikartojus 3 laipsnio viduriavimui arba bet kurio laipsnio kolitui, visiškai nutraukti gydymą Copiktra.
	Pavojinga gyvybei	• Visiškai nutraukti gydymą Copiktra.
Odos reakcijos	1–2 laipsnio	• Nekeisti dozės. • Pradėti pagalbinį gydymą emolientais, antihistaminais (niežėjimo atveju) arba išviršinio poveikio steroidais. • Atidžiai stebėti paciento būklę.
	3 laipsnio	• Laikinais nutraukti gydymą Copiktra, kol nepageidaujama reakcija praeis. • Peržiūrėti visus kartu vartojamus vaistinius preparatus ir visiškai nutraukti visų vaistinių preparatų, kurie galimai prisideda prie nepageidaujamo reiškimo atsiradimo, vartojimą. • Pradėti pagalbinį gydymą steroidais (išviršinio arba sisteminio poveikio) ir antihistaminais niežėjimui numalšinti. • Tikrinti sveikatos būklę bent kartą per savaitę, kol nepageidaujama reakcija praeis. • Atnaujinti gydymą mažesne doze (15 mg du kartus per parą). • Jeigu sunki odos reakcija nesilpnėja, stiprėja arba kartojasi, visiškai nutraukti gydymą Copiktra.
	Pavojinga gyvybei	• Visiškai nutraukti gydymą Copiktra.
	SDS, TEN, DRESS (bet kurio laipsnio)	• Visiškai nutraukti gydymą Copiktra, nesvarbu, kokio laipsnio nepageidaujama reakcija.

Toksinis poveikis	Nepageidaujamos reakcijos laipsnis	Rekomenduojama valdymo priemonė
Pneumonitas, nesant jokios įtariamos infekcinės kilmės priežasties.	Vidutinio stiprumo (2 laipsnio) simptominis pneumonitas	- Laikinais nutraukti gydymą Copiktra. - Taikyti gydymą sisteminio poveikio steroidais. - Pneumonitui palengvėjus iki 0 ar 1 laipsnio, galima atnaujinti gydymą mažesne Copiktra doze (15 mg du kartus per parą). - Pasikartojus neinfekciniam pneumonitui arba pacientui nereaguojant į gydymą steroidais, visiškai nutraukti gydymą Copiktra.
	Sunkus (3 laipsnio) arba gyvybei pavojingas pneumonitas	- Visiškai nutraukti gydymą Copiktra. - Taikyti gydymą sisteminio poveikio steroidais.
ALT/AST aktyvumo padidėjimas	3–5 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR) (2 laipsnio)	- Toliau taikyti gydymą ta pačia Copiktra doze - Tikrinti bent kartą per savaitę, kol ALT/AST aktyvumas sumažės iki mažiau nei 3 x VNR.
	> 5–20 kartų viršija VNR (3 laipsnio)	- Laikinais nutraukti gydymą Copiktra ir tikrinti bent kartą per savaitę, kol sumažės iki < 3 x VNR. - Pasireiškus pirmą kartą, atnaujinti gydymą ta pačia Copiktra doze (25 mg du kartus per parą), o pasikartojus tolesniais kartais – mažesne doze (15 mg du kartus per parą).
	> 20 kartų viršija VNR (4 laipsnio)	Visiškai nutraukti gydymą Copiktra.
Hematologinės nepageidaujamos reakcijos		
Neutropenija	Absoliutus neutrofilų skaičius (ANC) – $0,5-1,0 \times 10^9 / l$	- Toliau taikyti gydymą ta pačia Copiktra doze. - Tikrinti ANC bent kartą per savaitę.
	ANC mažesnis nei $0,5 \times 10^9 / l$	- Laikinais nutraukti gydymą Copiktra. - Tikrinti ANC, kol jis bus didesnis nei $0,5 \times 10^9 / l$. - Pasireiškus pirmą kartą, atnaujinti gydymą ta pačia Copiktra doze (25 mg du kartus per parą), o pasikartojus tolesniais kartais – mažesne doze (15 mg du kartus per parą).
Trombocitopenija	Trombocitų skaičius – nuo 25 iki $< 50 \times 10^9 / l$ (3 laipsnio), esant 1 laipsnio kraujavimui	- Nekeisti dozės. - Tikrinti trombocitų skaičių bent kartą per savaitę.
	Trombocitų skaičius – nuo 25 iki $< 50 \times 10^9 / l$ (3 laipsnio), esant 2 laipsnio kraujavimui arba trombocitų skaičius $< 25 \times 10^9 / l$ (4 laipsnio)	- Laikinais nutraukti gydymą Copiktra. - Tikrinti trombocitų skaičių, kol jis bus $\geq 25 \times 10^9 / l$ ir (jei taikytina) praeis kraujavimas. - Pasireiškus pirmą kartą, atnaujinti gydymą ta pačia Copiktra doze (25 mg du kartus per parą), o pasikartojus tolesniais kartais – mažesne doze (15 mg du kartus per parą).

Santrumpos: ALT = alanino aminotransferazė; ANC = absoliutus neutrofilų skaičius (angl. *absolute neutrophil count*); AST = aspartato aminotransferazė; CMV = citomegalo virusas; DRESS = DRESS sindromas, reakcija į vaistinių preparatų su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*); PGR = polimerazės grandininė reakcija; PJP = *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija; SDS = Stivenso–Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas; TEN = toksinė epidermio nekrolizė; VNR = viršutinė normos riba.

Pastaba. Dėl su gydymu susijusio toksinio poveikio vaistinio preparato nevartojant daugiau kaip 42 dienas, gydymas visiškai nutraukiamas.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (vyresniems nei 65 metų) specialiai koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, turintiems lengvą ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimų, nereikia koreguoti vaistinio preparato dozės. Duomenų apie dozės koregavimą esant sunkiam ir galutinės stadijos inkstų funkcijos sutrikimams, kai atliekama arba neatliekama dializė, nėra (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems diagnozuoti A, B ir C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją kepenų funkcijos sutrikimai, nereikia koreguoti pradinės vaistinio preparato dozės (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Duvelisibo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Duvelisibas nenaudojamas vaikams pagal LLL ir FL indikaciją.

Vartojimo metodas

Copiktra vartojamas per burną ir jį galima vartoti ir pavalgius, ir nevalgius. Kapsulę reikia nuryti visą. Pacientams reikia pasakyti, kad jie negali ardyti, laužyti ir kramtyti kapsulių.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Duvelisibo saugumas ir veiksmingumas, kai jis vartojamas po anksčiau vartoto idelalisibo, neištirti.

Infekcijos

Duvelisibu gydomiems pacientams nustatyta sunkių infekcijų, įskaitant mirtinas infekcijas. Dažniausios sunkios infekcijos buvo pneumonija, sepsis ir apatinių kvėpavimo takų infekcijos. Laiko iki bet kurio laipsnio infekcijos pradžios mediana buvo 3 mėnesiai, 75 proc. atvejų nustatyta per pirmus 6 mėnesius (žr. 4.8 skyrių).

Bet kokia infekcija turi būti išgydyta prieš pradedant gydymą duvelisibu. Visą gydymo laikotarpį reikia stebėti, ar pacientams nesivysto infekcija, įskaitant kvėpavimo sistemos sutrikimų požymius ir simptomus. Pacientus reikia informuoti, kad jie turi nedelsdami pranešti apie bet kokią naują ar sunkėjančią infekciją (kokių veiksmų imtis infekcijos atveju, nurodyta 1 lentelėje).

Duvelisibu gydomiems pacientams buvo nustatyta sunkios PJP atvejų, įskaitant mirtinus šios infekcijos atvejus. Todėl visiems pacientams turi būti taikoma PJP profilaktika (žr. 1 lentelę). Duvelisibu gydomiems pacientams buvo nustatyta CMV reaktyvacijos arba infekcijos atvejų. Reikia apsvarstyti galimybę gydymo duvelisibu laikotarpiu taikyti profilaktinį gydymą antivirusiniais vaistiniais preparatais, siekiant išvengti CMV infekcijos, įskaitant CMV reaktyvaciją (žr. 1 lentelę).

Rekomenduojama profilaktika

Bet kokia infekcija turi būti išgydyta prieš pradedant gydymą duvelisibu. Visą gydymo laikotarpį reikia stebėti, ar pacientams nesivysto infekcija, įskaitant kvėpavimo sistemos sutrikimų požymius ir simptomus. Pacientus reikia informuoti, kad jie turi nedelsdami pranešti apie bet kokią naują ar sunkėjančią infekciją (kokių veiksmų imtis infekcijos atveju, nurodyta 1 lentelėje).

Gydymo duvelisibu laikotarpiu turi būti taikoma PJP profilaktika. Užbaigus gydymą duvelisibu, PJP profilaktiką reikia tęsti, kol absoliutus CD4+ T ląstelių skaičius tampa didesnis nei 200 ląstelių/ μ l.

Įtariant bet kurio laipsnio PJP, gydymą duvelisibu reikia laikinai nutraukti, o nustačius PJP – visiškai nutraukti.

Reikia apsvarstyti galimybę gydymo duvelisibu laikotarpiu taikyti profilaktinį gydymą antivirusiniais vaistiniais preparatais, siekiant išvengti CMV infekcijos, įskaitant CMV reaktyvaciją.

Viduriavimas arba kolitas

Duvelisibu gydomiems pacientams buvo nustatyta stipraus viduriavimo arba kolito atvejų, įskaitant mirtinus šių sutrikimų atvejus. Laiko iki bet kurio laipsnio viduriavimo arba kolito pradžios mediana buvo 4 mėnesiai, 75 proc. atvejų nustatyta per pirmus 8 mėnesius. Šių sutrikimų trukmės mediana buvo 0,5 mėnesio. Pacientus reikia informuoti, kad jie turi nedelsdami pranešti apie iš naujo prasidėjusį arba stiprėjantį viduriavimą (kokių veiksmų imtis šių sutrikimų atveju, nurodyta 1 lentelėje) (žr. 4.8 skyrių).

Odos reakcijos

Duvelisibu gydomiems pacientams buvo nustatyta sunkių odos reakcijų atvejų, įskaitant mirtinus tokių reakcijų atvejus. Mirties atvejais pacientams pasireiškė reakcija į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromas) ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN). Laiko iki bet kurio laipsnio odos reakcijos pradžios mediana buvo 3 mėnesiai, o tokių reiškinių trukmės mediana buvo 1 mėnuo (žr. 4.8 skyrių).

Sunkių odos reiškinių požymiai daugiausiai buvo apibūdinami kaip niežtintis, eriteminis arba makulopapulinis išbėrimas. Retesni tokių reakcijų požymiai buvo egzantema, deskvamacija, eritrodermija, odos lupimasis, keratinocitų nekrozė ir papulinis išbėrimas. Pacientus reikia informuoti, kad jie turi pranešti apie bet kokias naujas ar sunkėjančias odos reakcijas (kokių veiksmų imtis tokios reakcijos atveju, nurodyta 1 lentelėje). Reikia peržiūrėti visus kartu vartojamus vaistinius preparatus ir visiškai nutraukti visų vaistinių preparatų, kurie galimai prisideda prie nepageidaujamo reiškinio atsiradimo, vartojimą.

Pneumonitas

Duvelisibu gydomiems pacientams buvo nustatyta sunkaus pneumonito be jokios aiškos infekcinės kilmės priežasties atvejų, įskaitant mirtinus tokio pneumonito atvejus. Laiko iki bet kurio laipsnio pneumonito pradžios mediana buvo 4 mėnesiai, 75 proc. atvejų nustatyta per pirmus 9 mėnesius (žr. 4.8 skyrių). Nepageidaujamo reiškinio trukmės mediana buvo 1 mėnuo, 75 proc. atvejų pneumonitas praėjo per 2 mėnesius (kokių veiksmų imtis pneumonito atveju, nurodyta 1 lentelėje).

Hepatotoksiškumas

Duvelisibą vartojantiems pacientams nustatyta 3 ir 4 laipsnio ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimo atvejų. Dviem procentams pacientų buvo nustatytas tiek daugiau kaip 3 kartus už VNR didesnis ALT arba AST aktyvumas, tiek daugiau kaip 2 kartus už VNR didesnė bendro bilirubino koncentracija. Laiko iki bet kurio laipsnio transaminazių aktyvumo padidėjimo mediana buvo 2 mėnesiai, o šio nepageidaujamo reiškinio trukmės mediana buvo 1 mėnuo. Gydymo duvelisibu laikotarpiu, ypač pirmus tris gydymo mėnesius, kas mėnesį reikia tikrinti pacientų kepenų funkciją. Šios gairės taikomos pacientams, kuriems padidėjęs tik ALT ir AST aktyvumas.

Neutropenija

Duvelisibu gydomiems pacientams nustatyta 3 arba 4 laipsnio neutropenijos atvejų. Laiko iki ≥ 3 laipsnio neutropenijos pradžios mediana buvo 2 mėnesiai, 75 proc. atvejų nustatyta per pirmus

4 mėnesius. Pirmus 2 duvelisibo vartojimo mėnesius neutrofilų skaičius turi būti tikrinamas bent kas 2 savaites.

CYP3A4 induktoriai

Duvelisibą vartojant kartu su stipriais CYP3A induktoriais, jo ekspozicija gali būti mažesnė. Kadangi sumažėjus duvelisibo koncentracijai plazmoje, gali sumažėti vaistinio preparato veiksmingumas, duvelisibo geriau neskirti kartu su stipriais CYP3A induktoriais (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A substratai

Duvelisibas ir jo pagrindinis metabolitas IPI-656 yra stiprūs CYP3A4 inhibitoriai. Taigi, duvelisibas gali sąveikauti su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP3A, todėl serume gali susidaryti didesnė kito vaistinio preparato koncentracija (žr. 4.5 skyrių). Duvelisibą skiriant kartu su kitais vaistiniais preparatais, būtina peržiūrėti tų kitų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukoje pateiktas rekomendacijas dėl jų skyrimo kartu su CYP3A4 inhibitoriais. Duvelisibo geriau neskirti kartu su jautriais CYP3A substratais; esant galimybei, reikia skirti kitus vaistinius preparatus, kurie ne tokie jautrūs CYP3A4 slopinimui.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis duvelisibo farmakokinetikai

Stiprūs ir vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriai

Sveikiems suaugusiesiems (N=13) 7 dienas vartojant stipraus CYP3A induktoriaus rifampicino 600 mg dozę kartą per parą ir išgėrus vieną 25 mg duvelisibo dozę, duvelisibo $C_{\max}$ buvo 66 proc. mažesnė, o AUC – 82 proc. mažesnis. Duvelisibą vartojant kartu su stipriu CYP3A induktoriumi, sumažėja duvelisibo plotas po kreive (AUC) (žr. 5.2 skyrių), dėl to gali sumažėti duvelisibo veiksmingumas. Duvelisibo geriau neskirti su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., apalutamidu, karbamazepinu, enzalutamidu, mitotanu, fenitoinu, rifampinu, jonažolės preparatais).

Sveikiems suaugusiesiems (N=20) 10 dienų vartojant vidutinio stiprumo CYP3A induktoriaus etravirino 200 mg dozę du kartus per parą ir išgėrus vieną 25 mg duvelisibo dozę, duvelisibo $C_{\max}$ buvo 16 proc. mažesnė, o AUC – 35 proc. mažesnis. Duvelisibą vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais, duvelisibo AUC sumažėja iki mažiau nei 1,5 karto, ir mažinti dozės nerekomenduojama. Vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriai – tai bosentanas, efavirenas, etravirinas, fenobarbitalis, primidonas ir kt. Jeigu vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorių būtina vartoti, reikia atidžiai stebėti paciento būklę, nes gydymas duvelisibu gali būti neveiksmingas. Pavyzdžiai: bosentanas, efavirenas, etravirinas, fenobarbitalis, primidonas.

Stiprūs ir vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai

Sveikiems suaugusiesiems (N=16) vartojant stiprų CYP3A inhibitorių ketokonazolą (200 mg du kartus per parą, 5 dienas) ir išgėrus vieną 10 mg duvelisibo dozę, duvelisibo $C_{\max}$ buvo 1,7 karto didesnė, o AUC – 4 kartus didesnis. Dėl nuo laiko priklausomo CYP3A4 autoslopinimo, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai duvelisibo jautrumas vidutinio stiprumo ir stipriems CYP3A4 inhibitoriams sumažėja. Remiantis fiziologija grindžiamu farmakokinetikos (FGFK) modeliavimu ir simuliacija, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai duvelisibo ekspozicija vėžių sergančių pacientų kraujyje yra apytikriai maždaug 1,6 karto didesnė, kai tuo pat metu vartojami tokie stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, kaip ketokonazolas ir itraconazolas.

Kai duvelisibas skiriamas kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi (pvz., ketokonazolu, indinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, klaritromicinu, telitromicinu, itraconazolu, nefazodonu, kobicistatu, vorikonazolu ir posakonazolu, bei greipfrutų sultimis), duvelisibo dozę reikia sumažinti iki 15 mg per parą (žr. 4.2 skyrių).

Remiantis FGFK modeliavimu ir simuliacija kliniškai reikšmingo kartu vartojamų vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių poveikio duvelisibo ekspozicijai nenustatyta. Duvelisibo dozės nebūtina mažinti,

kai jis skiriamas kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., aprepitantu, ciprofloksacinu, konivaptanu, krizotinibu, ciklosporinu, diltiazemu, dronedaronu, eritromicinu, flukonazolu, fluvoksaminu, imatinibu, tofizopamu, verapamilu) (žr. 4.2 skyrių).

Duvelisibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

CYP3A4 substratai

Sveikiems suaugusiems (N=14) 5 dienas vartojant duvelisibo 25 mg dozę du kartus per parą ir išgėrus vieną jautraus CYP3A4 substrato midazolamo 2 mg dozę, midazolamo C_{max} buvo 4,3 karto didesnė, o AUC – 2,2 karto didesnis. Remiantis FGFK simuliacijomis su vėžiu sergančiais pacientais nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, nustatyta, kad midazolamo C_{max} ir AUC padidėtų atitinkamai maždaug 2,5 karto ir ≥ 5 karto. Midazolamo geriau neskirti kartu su duvelisibu.

Duvelisibas ir jo pagrindinis metabolitas IPI-656 yra stiprūs CYP3A4 inhibitoriai. CYP3A4 substratą skiriant kartu su duvelisibu, ypač jeigu tai yra vaistinis preparatas, kurio siauras terapinis indeksas, reikia įvertinti, ar nereikėtų sumažinti to vaistinio preparato dozę. Reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia kartu vartojamo jautraus CYP3A substrato toksinio poveikio požymiai. Jautrių substratų pavyzdžiai: alfentanilis, avanafilis, buspironas, konivaptanas, darifenacinas, darunaviras, ebastinas, everolimuzas, ibrutinibas, lomitapidas, lovastatinas, midazolamas, naloksegolas, nisoldipinas, sakvinaviras, simvastatinas, sirolimuzas, takrolimas, tipranaviras, triazolamas, vardenafilis, budezonidas, dasatinibas, dronedaronas, eletriptanas, eplerenonas, felodipinas, indinaviras, lurazidonas, maravirokas, kvetiapienas, sildenafilas, tikagreloras, tolvaptanas. Vidutinio jautrumo substratų pavyzdžiai: alprazolamas, aprepitantas, atorvastatinas, kolchicinas, eliglustatas, pimoizidas, rilpivirinas, rivaroksabanas, tadafafilis. Šis sąrašas nebaigtinis ir pateikiamas tik kaip gairė. Reikia peržiūrėti kito vaistinio preparato charakteristikų santraukoje pateiktas rekomendacijas dėl jo skyrimo kartu su CYP3A4 inhibitoriais (žr. 4.4 skyrių).

Hormoniniai kontraceptikai

Nežinoma, ar duvelisibas mažina hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Todėl hormoninius kontraceptikus vartojančias moteris reikia informuoti, kad jos papildomai turi naudoti barjerinę priemonę, kaip dar vieną apsaugos nuo nėštumo priemonę (žr. 4.6 skyrių).

Protonų siurblio inhibitoriai

Populiacinė farmakokinetikos tyrimų duomenų analizė atskleidė, kad protonų siurblio inhibitoriai (PSI) neturi įtakos Copiktra ekspozicijai. PSI galima skirti kartu su duvelisibu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie duvelisibo vartojimą nėštumo metu nėra. Atliekant tyrimus su gyvūnais, susidarius kliniškai svarbiai ekspozicijai tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio, susijusio su toksiniu poveikiu reprodukcinei sistemai, nenustatyta (žr. 5.3 skyrių) Atsargumo sumetimais nėštumo metu Copiktra geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar duvelisibas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti. Gydomo Copiktra laikotarpiu ir bent mėnesį po paskutinės dozės išgėrimo žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie duvelisibo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Atliekant tyrimus su žiurkėmis, nustatytas poveikis sėklidėms, bet beždžionėms tokio poveikio nenustatyta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Copiktra gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešama (pasireiškia ≥ 20 proc. pacientų), yra viduriavimas arba kolitas, neutropenija, išbėrimas, nuovargis, pireksija, kosulys, pykinimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, pneumonija, raumenų ir skeleto sistemą apimantis skausmas ir anemija.

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešama, buvo pneumonija, kolitas ir viduriavimas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta taikant gydymą duvelisibu, nurodytos 2 lentelėje pagal organų sistemų klasę ir dažnį. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal sunkumą nuo sunkiausių iki lengviausių.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, nustatytos duvelisibą vartojantiems, piktybinėmis kraujo ligomis sergantiems pacientams (N=442)

Organų sistemų klasė / pirmenybinis terminas arba nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių	3 arba didesnio laipsnio
Infekcijos ir infestacijos		
Apatinių kvėpavimo takų infekcija ¹	Labai dažnas	Dažnas
Sepsis	Dažnas	Dažnas
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ¹	Labai dažnas	Nedažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Neutropenija ¹	Labai dažnas	Labai dažnas
Anemija ¹	Labai dažnas	Labai dažnas
Trombocitopenija ¹	Labai dažnas	Labai dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Sumažėjęs apetitas	Labai dažnas	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos skausmas ¹	Labai dažnas	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Dispėja ¹	Labai dažnas	Dažnas
Pneumonitas ²	Dažnas	Dažnas
Kosulys ¹	Labai dažnas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Viduriavimas / kolitas ³	Labai dažnas	Labai dažnas
Pykinimas ¹	Labai dažnas	Nedažnas
Vėmimas	Labai dažnas	Dažnas
Skausmas juosmens srityje ¹	Labai dažnas	Dažnas
Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Išbėrimas ⁴	Labai dažnas	Dažnas
Niežėjimas ¹	Dažnas	Nedažnas

Organų sistemų klasė / pirmenybinis terminas arba nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių	3 arba didesnio laipsnio
Kaulų, raumenų ir jungiamojo audinio pažeidimai		
Raumenų ir skeleto sistemą apimantis skausmas ¹	Labai dažnas	Dažnas
Artralgija	Labai dažnas	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Pireksija	Labai dažnas	Dažnas
Nuovargis ¹	Labai dažnas	Dažnas
Tyrimai		
Padidėjęs lipazių aktyvumas	Dažnas	Dažnas
Padidėjęs transaminazių aktyvumas ⁵	Labai dažnas	Dažnas

¹ Reakcijų, kurioms apibūdinti vartojami keli pirmenybiniai terminai, grupinis terminas

² Pneumonitas apima šiuos pirmenybinius terminus: pneumonitas, intersticinė plaučių liga, plaučių infiltracija.

³ Viduriavimas arba kolitas apima šiuos pirmenybinius terminus: kolitas, enterokolitas, mikroskopinis kolitas, opinis kolitas, viduriavimas, hemoraginis viduriavimas.

⁴ Išbėrimas apima šiuos pirmenybinius terminus: dermatitas (įskaitant alerginį, eksfoliacinį, perivaskulinį dermatitą), eritema, (įskaitant daugiaformę raudonę), išbėrimas (įskaitant eksfoliacinį, eriteminį, folikulinį, generalizuotą, makulopapulinį, pruritinį, pustulinį išbėrimą), toksinė epidermio nekrolizė ir toksinė odos erupcija, reakcija į vaistinių preparatų su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, vaistinio preparato sukelta odos erupcija, Stivenso–Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas.

⁵ Transaminazių aktyvumo padidėjimas apima šiuos pirmenybinius terminus: padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs transaminazių aktyvumas, hipertransaminazemija, hepatoceliulinis pažeidimas, hepatotoksiškumas.

Pastaba. Dėl su gydymu susijusio toksinio poveikio vaistinio preparato nevartojant daugiau kaip 42 dienas, gydymas visiškai nutraukiamas.

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Infekcijos

Dažniausios sunkios infekcijos buvo pneumonija, sepsis ir apatinių kvėpavimo takų infekcijos. Laiko iki bet kurio laipsnio infekcijos pradžios mediana buvo 3 mėnesiai (intervalas nuo 1 dienos iki 32 mėnesių), 75 proc. atvejų nustatyta per pirmus 6 mėnesius. Infekcijos turi būti išgydytos prieš pradedant gydymą duvelisibu. Pacientus reikia informuoti, kad jie turi pranešti apie bet kokius iš naujo pasireiškusius arba sunkėjančius infekcijos požymius ir simptomus.

Kokių veiksmų imtis infekcijų atveju, nurodyta 4.2 (1 lentelė) ir 4.4 skyriuose.

Viduriavimas ir kolitas

Laiko iki bet kurio laipsnio viduriavimo arba kolito pradžios mediana buvo 4 mėnesiai (intervalas nuo 1 dienos iki 33 mėnesių), 75 proc. atvejų nustatyta per pirmus 8 mėnesius. Šių sutrikimų trukmės mediana buvo 0,5 mėnesio (intervalas nuo 1 dienos iki 29 mėnesių; 75-ojo procentilio – 1 mėnuo). Pacientus reikia informuoti, kad jie turi pranešti apie iš naujo prasidėjusį arba stiprėjantį viduriavimą.

Neinfekcinis pneumonitas

Laiko iki bet kurio laipsnio pneumonito pradžios mediana buvo 4 mėnesiai (intervalas nuo 9 dienų iki 27 mėnesių), 75 proc. atvejų nustatyta per pirmus 9 mėnesius. Reiškinių trukmės mediana buvo 1 mėnuo, 75 proc. atvejų pneumonitas praėjo per 2 mėnesius.

Gydymą duvelisibu reikia laikinai nutraukti, jeigu pacientui iš naujo pasireiškia arba progresuoja plaučių funkcijos sutrikimų požymiai ir simptomai, pvz., kosulys, dispnėja, hipoksija, radiologiniu tyrimu nustatytas intersticinis infiltratas arba daugiau kaip 5 proc. sumažėjusi deguonies saturacija, ir turi būti įvertinta tokių požymių ir simptomų etiologija. Jeigu pneumonitas yra infekcinės kilmės, infekcijai ir plaučių funkcijos sutrikimų požymiams bei simptomams praėjus, galima atnaujinti gydymą anksčiau vartota duvelisibo doze.

Sunkios odos reakcijos

Laiko iki bet kurio laipsnio odos reakcijos pradžios mediana buvo 3 mėnesiai (intervalas nuo 1 dienos iki 29 mėnesių; 75-ojo procentilio – 6 mėnesiai), nepageidaujamo reiškinių trukmės mediana –

1 mėnuo (intervalas nuo 1 dienos iki 37 mėnesių; 75-ojo procentilio – 2 mėnesiai). Sunkios odos reakcijos apima išbėrimą, Stivenso–Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SDS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir reakciją į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromas).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Po vaistinio preparato registracijos svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia toksinio poveikio požymiai (žr. 4.8 skyrių). Perdozavimo atveju reikia taikyti bendrąsias pagalbines priemones ir gydymą. Reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia kokie nors požymiai ir simptomai, taip pat jo laboratorinių tyrimų rezultatus ir gyvybinius rodiklius.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, fosfatidilinozitol-3-kinazės (PI3K) inhibitoriai, ATC kodas – L01EM04.

Veikimo mechanizmas

Duvelisibas yra dvigubas – fosfatidilinozitolio 3-kinazės p110δ (PI3K-δ) ir PI3K-γ – inhibitorius. Slopinant PI3K-δ, tiesiogiai slopinama piktybinių B ląstelių linijų ir pirminių LLL navikinių ląstelių proliferacija ir išgyvenamumas, o slopinant PI3K-γ, mažinamas CD4+ T ląstelių ir makrofagų aktyvumas naviko mikroaplinkoje, kuri palaiko piktybines B ląsteles. Duvelisibą vartojant po 25 mg du kartus per parą, jo koncentracija plazmoje gali būti nepakankama ilgalaikiam PI3K-γ slopinimui užtikrinti, ir PI3K-γ slopinimo teigiama įtaka veiksmingumui gali būti nedidelė.

Širdies elektrofiziologija

Du kartus per parą vartojamų duvelisibo 25 ir 75 mg dozių poveikis koreguotam QT intervalui (QTc) buvo vertinamas tiriant pacientus, kuriems anksčiau buvo taikytas piktybinių kraujo ligų gydymas. Didesnio nei 20 ms QTc intervalo pailgėjimo atvejų nenustatyta.

Klinikinis veiksmingumas gydant recidyvavusią arba refrakterinę LLL / MLL

IPI-145-07

Atliekant atsitiktinių imčių, daugiacentrį, atvirą tyrimą (tyrimą IPI-145-07), duvelisibas buvo lyginamas su ofatumumabu gydant 319 LLL (N=312) arba MLL (N=7) sergančių suaugusių pacientų, kuriems anksčiau buvo taikytas bent vienas gydymo kursas. Pacientams nebuvo tinkamas gydymas purino analogais (pagal Nacionalinio visuotinio vėžio tinklo (angl. *National Comprehensive Cancer Network*) arba Europos onkologų draugijos (angl. *European Society for Medical Oncology*) gaires), pvz., liga recidyvavo praėjus ≤ 36 mėn. nuo purino analogų chemoimuniterapijos arba ≤ 24 mėn. nuo purino analogų monoterapijos. Pacientai, kurie anksčiau vartojo Brutono tirozino kinazės (BTK) arba PI3K inhibitorius, nebuvo įtraukti į tyrimą. Nė vienam į tyrimą įtrauktam pacientui anksčiau nebuvo taikyta baltymo BCL-2 inhibitorių terapija.

Atliekant šį tyrimą, atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 1:1, pacientams buvo paskirtas gydymas duvelisibu, jį vartojant po 25 mg du kartus per parą, kol liga pradės progresuoti arba pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis, arba 7 gydymo ofatumumabu ciklai. Ofatumumabas buvo leidžiamas į veną: pirmoji dozė – 300 mg, po savaitės – 7 dozės po 2 000 mg kartą per savaitę, tada dar 4 dozės po

2 000 mg kartą per 4 savaites. Gydomo ofatumumabu neleista tęsti ilgiau kaip 7 ciklus, ir nė vienam pacientui netaikyta daugiau kaip 7 gydymo ofatumumabu ciklų.

Bendroje tyrimo populiacijoje (atsitiktinės atrankos būdu 160 pacientų paskirtas duvelisibas, 159 pacientams – ofatumumabas) pacientų amžiaus mediana buvo 69 metai (intervalas nuo 39 iki 90 metų), 68 proc. buvo vyresni nei 65 metų, 60 proc. buvo vyrai ir 92 proc. pacientų fizinė būklė pagal Rytų onkologų bendradarbiavimo grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę buvo įvertinta 0 arba 1. 61 proc. pacientų liga pagal *Rai* sistemą buvo $\geq$ I stadijos, 39 proc. – $\geq$ B stadijos pagal *Binet* sistemą. Pacientai, kuriems nustatyta nemutavusi IGHV (Ig sunkioji grandinė V-III), sudarė 71 proc. Anksčiau gydymas vieną kartą buvo taikytas 38 proc. pacientų, 2 ir daugiau kartų – 62 proc. pacientų. Gydymas alkilizuojančiomis medžiagomis anksčiau taikytas 94 proc. pacientų, 38 proc. anksčiau vartojo bendamustiną; 80 proc. pacientų anksčiau taikytas gydymas rituksimabu. 60 proc. duvelisibo šakos ir 71 proc. ofatumumabo šakos pacientų anksčiau buvo taikytas gydymas purino analogais (bet jų liga nebuvo atspari gydymui, kaip apibrėžta Tarptautinio praktinio seminaro LLL klausimais (angl. *IwCLL*) gairėse). Prieš pradedant tyrimą 46 proc. pacientų buvo diagnozuotas bent vienas $\geq$ 5 cm navikas, 24 proc. pacientų buvo dokumentais patvirtinta 17p delecija, 32 proc. pacientų buvo dokumentais patvirtinta 17p delecija ir (arba) *TP53* mutacija ir 23 proc. pacientų buvo dokumentais patvirtinta 11q delecija. Laiko nuo pirminės diagnozės nustatymo mediana buvo 7 metai (intervalas nuo 0,3 iki 34,7 metų). Laiko nuo paskutinio recidyvo arba gydymui atsparios ligos diagnozavimo mediana buvo 2,4 mėnesio (intervalas nuo 0,2 iki 80,2 mėnesio). Laiko nuo paskutinio gydymo sisteminio poveikio vaistiniaisiais preparatais kurso mediana buvo 19,5 mėnesio (intervalas nuo 0,5 iki 148,8 mėnesio).

Randomizuoto gydymo laikotarpiu duvelisibo vartojimo trukmės mediana buvo 12 mėnesių (intervalas nuo 0,2 iki 37 mėnesių), 72 proc. pacientų duvelisibą vartojo bent 6 mėnesius, 49 proc. – bent 12 mėnesių. Ofatumumabo vartojimo trukmės mediana buvo 5 mėnesiai (intervalas nuo $<0,1$ iki 6 mėnesių).

Copiktra patvirtintas remiantis pacientų, kuriems anksčiau buvo taikyti bent 2 gydymo kursai, veiksmingumo ir saugumo duomenų analize, pagal kurią gydymo šiuo vaistiniu preparatu naudos ir rizikos santykis šioje anksčiau intensyviai gydytų pacientų populiacijoje yra palankesnis, nei bendroje tyrimo populiacijoje.

Šiame pacientų, kuriems anksčiau buvo taikyti bent 2 gydymo kursai, pogrupyje (atsitiktinės atrankos būdu 95 pacientams buvo paskirtas duvelisibas, 101 pacientui – ofatumumabas), pacientų amžiaus mediana buvo 69 metai (intervalas nuo 40 iki 90 metų), 70 proc. buvo vyresni nei 65 metų, 59 proc. buvo vyrai ir 88 proc. pacientų fizinė būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0 arba 1. 62 proc. pacientų liga pagal *Rai* sistemą buvo $\geq$ I stadijos, 38 proc. – $\geq$ B stadijos pagal *Binet* sistemą. Pacientai, kuriems nustatyta nemutavusi IGHV (Ig sunkioji grandinė V-III), sudarė 69 proc. Anksčiau gydymas du kartus buvo taikytas 46 proc. pacientų, 3 ir daugiau kartų – 54 proc. pacientų. Gydymas alkilizuojančiomis medžiagomis anksčiau taikytas 96 proc. pacientų, 51 proc. anksčiau vartojo bendamustiną; 86 proc. pacientų anksčiau taikytas gydymas rituksimabu. 70 proc. duvelisibo šakos ir 77 proc. ofatumumabo šakos pacientų anksčiau buvo taikytas gydymas purino analogais (bet jų liga nebuvo atspari gydymui, kaip apibrėžta *IwCLL* gairėse). Prieš pradedant tyrimą 52 proc. pacientų buvo diagnozuotas bent vienas $\geq$ 5 cm navikas, 22 proc. pacientų buvo dokumentais patvirtinta 17p delecija, 31 proc. pacientų buvo dokumentais patvirtinta 17p delecija ir (arba) *TP53* mutacija ir 27 proc. pacientų buvo dokumentais patvirtinta 11q delecija. Laiko nuo pirminės diagnozės nustatymo mediana buvo 8 metai (intervalas nuo 0,9 iki 34,7 metų). Laiko nuo paskutinio recidyvo arba gydymui atsparios ligos diagnozavimo mediana buvo 2,6 mėnesio (intervalas nuo 0,2 iki 69 mėnesių). Laiko nuo paskutinio gydymo sisteminio poveikio vaistiniaisiais preparatais kurso mediana buvo 15,5 mėnesio (intervalas nuo 0,5 iki 107,2 mėnesio).

Randomizuoto gydymo laikotarpiu duvelisibo vartojimo trukmės mediana buvo 13 mėnesių (intervalas nuo 0,2 iki 37 mėnesių), 80 proc. pacientų duvelisibą vartojo bent 6 mėnesius, 52 proc. – bent 12 mėnesių. Ofatumumabo vartojimo trukmės mediana buvo 5 mėnesiai (intervalas nuo $<0,1$ iki 6 mėnesių).

Veiksmingumas buvo pagrįstas pirmine vertinamąja baigtimi – išgyvenamumu be ligos progresavimo (IBLP), kurį vertino Nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK). Abiejų šakų pacientus buvo numatyta toliau stebėti dėl ligos progresavimo po gydymo atsitiktinės atrankos būdu paskirtu vaistiniu preparatu nutraukimo iki tolesnio gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio pradžios. Vienas iš kitų veiksmingumo rodiklių – bendras atsako į gydymą rodiklis. Veiksmingumo vertinamosios baigtys – bendras atsako į gydymą rodiklis ir bendras išgyvenamumas – buvo pasirinktos kaip pagrindinės antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys, ir jas buvo numatyta tikrinti tik tuo atveju, jeigu pirminė vertinamoji baigtis IBLPbus reikšminga.

Pacientų, kuriems anksčiau taikyti bent du gydymo kursai, pogrupio rezultatai pateikti 3 lentelėje ir 1 diagramoje.

3 lentelė. Veiksmingumas gydant LLL po ne mažiau kaip dviejų gydymo kursų (IPI-145-07)

Gydymo rezultatas	Duvelisibas N = 95	Ofatumumabas N = 101
IBLP pagal NPK		
IBLP mediana (95 proc. PI), mėn. ^a	16,4 (12,0; 20,5)	9,1 (7,9; 10,7)
Rizikos santykis (95 proc. PI), ^b Duvelisibas / ofatumumabas	0,4 (0,27; 0,59)	
p reikšmė	<0,0001	
Atsako rodiklis pagal NPK		
BAR, n (proc.) ^c (95 proc. PI)	75 (78,9) (70,7; 87,1)	39 (38,6) (29,1; 48,1)
VA, n (proc.)	0	0
DA, n (proc.)	75 (78,9)	39 (38,6)
p reikšmė	<0,0001	
Bendras išgyvenamumas (BI ^d)		
BI mediana (95 proc. PI), mėn. ^a	45,2 (35,9; 59,7)	46,9 (33,3; 75,0)
Rizikos santykis (95 proc. PI), ^b Duvelisibas / ofatumumabas, p– reikšmė	1,1 (0,7; 1,6) 0,6065	

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; VA = visiškas atsakas; NPK = Nepriklausomas peržiūros komitetas; IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo DA = dalinis atsakas;

^a Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) įvertis

^b Sluoksniuotas Kokso (*Cox*) proporcinis rizikos modelis, naudojant randomizuojant pacientus taikytus randomizacijos sluoksnius.

^c IwCCL arba peržiūrėti tarptautinės darbo grupės (IWG) atsako į gydymą kriterijai, modifikuoti atsižvelgiant į su gydymu susijusių limfocitozę.

^d Į BI analizę įtraukti duomenys tiriamųjų, kurie tyrimo metu vartojo ofatumumabą, o tyrimo tęsinio metu vartojo duvelisibą, remiantis numatytos gydyti populiacijos analize. Abiejų šakų tiriamieji buvo toliau stebimi dėl BI nutraukus atsitiktiniu būdu jiems paskirto vaistinio preparato vartojimą, nesvarbu, koks gydymas jiems buvo toliau taikomas. BI buvo atnaujintas pagal galutinę analizę, visiems tiriamiesiems užbaigus dalyvavimą tyrime.

4 lentelė. IBLP ir atsako į gydymą rodiklių skirtinguose pogrupiuose suvestinė – pacientai, kuriems anksčiau taikyti bent du gydymo kursai (IPI-145-07)

Gydymo rezultatas pagal NPK	Duvelisibas	Ofatumumabas
17p delecija/TP53 mutacija	N=29	N=30
IBLP mediana (95 proc. PI), mėn. ^a	12,8 (8,9; 22,1)	8,7 (5,3; 12,6)
Rizikos santykis (95 proc. PI), ^b Duvelisibas / ofatumumabas	0,36 (0,18; 0,72)	
BAR (95 proc. PI) ^c	72,4 (56,1; 88,7)	36,7 (19,4; 53,9)

Gydymo rezultatas pagal NPK	Duvelisibas	Ofatumumabas
Amžius – ≥65	N=68	N=69
IBLP mediana (95 proc. PI), mėn. ^a	16,4 (10,4; 24,0)	9,2 (8,7; 10,8)
Rizikos santykis (95 proc. PI), ^b Duvelisibas / ofatumumabas	0,38 (0,24; 0,61)	
BAR (95 proc. PI) ^c	77,9 (68,1; 87,8)	39,1 (27,6; 50,6)
Nemutavusi IGHV	N=65	N=70
IBLP mediana (95 proc. PI), mėn. ^a	17,4 (12,0; 24,0)	9,0 (7,3; 10,7)
Rizikos santykis (95 proc. PI), ^b Duvelisibas / ofatumumabas	0,27 (0,17; 0,45)	
BAR (95 proc. PI) ^c	86,2 (77,8; 94,6)	40 (28,5; 51,5)

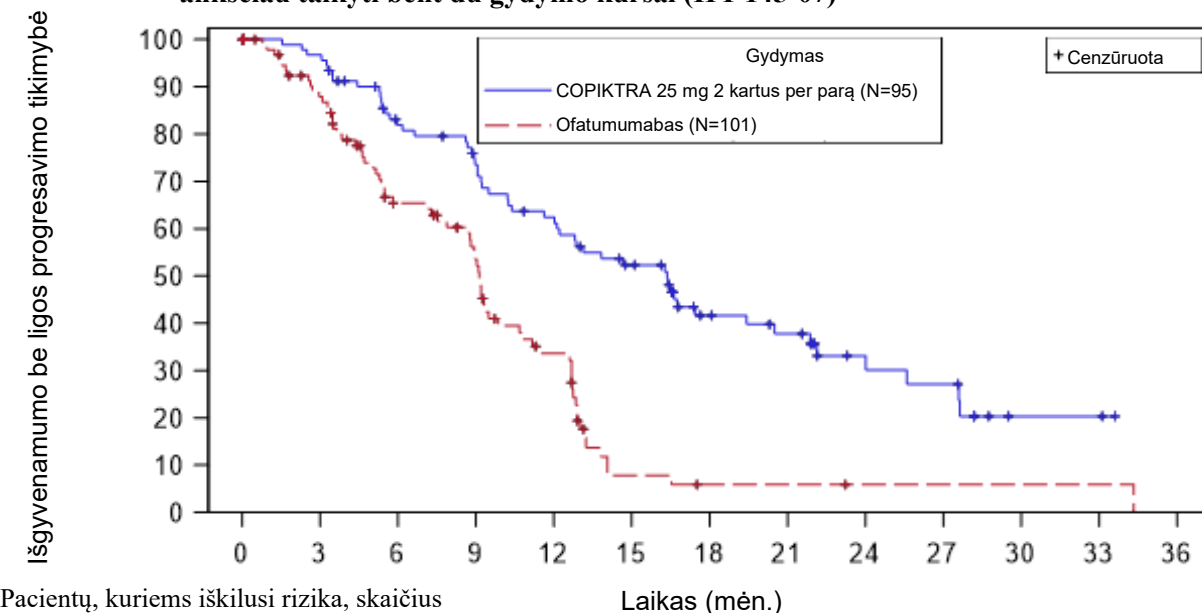
Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; NPK= Nepriklausomas peržiūros komitetas; IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo

^a Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) įvertis

^b Kokso (*Cox*) proporcinis rizikos modelis

^c IwCLL arba peržiūrėti tarptautinės darbo grupės (IWG) atsako į gydymą kriterijai, modifikuoti atsižvelgiant į su gydymu susijusių limfocitų.

1 diagrama. IBLP Kaplano–Mejerio (*Kaplan-Meier*) kreivė pagal NPK – pacientai, kuriems anksčiau taikyti bent du gydymo kursai (IPI-145-07)



Pacientų, kuriems iškilusi rizika, skaičius

		95	88	69	60	50	39	23	19	11	9	2	2	0
COPIKTRA														
Ofatumumabas		101	78	52	39	22	4	2	2	1	1	1	1	0

Klinikinis veiksmingumas gydant recidyvavusią arba refrakterinę folikulinę limfomą (FL)

IPI-145-06

Duvelisibo veiksmingumas gydant pacientus, kuriems anksčiau taikytas FL gydymas, pagrįstas vienos šakos, daugiacentriu tyrimu (tyrimas IPI-145-06). Atliekant šį tyrimą, du kartus per parą vartojama duvelisibo 25 mg doze paskirta 129 pacientams, kuriems buvo diagnozuota indolentinė B ląstelių ne Hodžkino limfoma (iNHL, įskaitant FL, n = 83; MLL, n=28; ir marginalinės zonos limfomą (MZL), n=18), kurių liga buvo atspari rituksimabui ir chemoterapijai arba radioimunoterapijai. Gydymui atspari liga buvo apibrėžta kaip dalinė remisija arba recidyvas per 6 mėnesius po paskutinės dozės suvartojimo. Į tyrimą neįtraukti pacientai, kuriems buvo diagnozuota 3b laipsnio FL, nustatyta didžiųjų ląstelių transformacija, anksčiau atlikta alogeninė transplantacija ir kurie anksčiau vartojo PI3K inhibitorių arba Brutono tirozino kinazės inhibitorių.

Amžiaus mediana buvo 65 metai (intervalas nuo 30 iki 90 metų), 50 tiriamųjų buvo vyresni nei 65 metų ir 14 proc. tiriamųjų buvo 75 metų arba vyresni, 68 proc. buvo vyrai ir 40 proc. pacientų prieš pradedant tyrimą buvo nustatytas limfmazgių konglomeratas (angl. *bulky disease*) (tikslinis židinis ≥ 5 cm). Pacientams anksčiau buvo taikyti vidutiniškai 3 gydymo kursai (intervalas nuo 1 iki 18), 96 proc. pacientų liga buvo atspari paskutinį kartą taikytam gydymui, 77 proc. – dviem arba daugiau gydymo kursų. 98 proc. pacientų liga buvo atspari rituksimabui, 91 proc. – alkilizuojančioms medžiagoms. Daugumai (maždaug 75 proc.) pacientų po pirmo gydymo režimo pasireiškė ankstyvas recidyvas (nepasireiškė atsakas į gydymą arba liga progresavo arba iki kito gydymo praėjo mažiau nei 2 metai). Laiko nuo pirminės diagnozės nustatymo mediana buvo 4,5 metai (intervalas nuo 4 mėnesių iki 27 metų). Daugumos (95 proc.) pacientų fizinė būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0 arba 1.

Duvelisibo vartojimo trukmės mediana buvo 7 mėnesiai (intervalas nuo 0,4 iki 45,5 mėnesio), 53 proc. pacientų duvelisibą vartojo bent 6 mėnesius, 26 proc. – bent 12 mėnesių.

Veiksmingumas buvo pagrįstas pirmine vertinamąja baigtimi – bendro atsako rodikliu. Antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo, atsako trukmė, kurią vertino NPK, ir bendro išgyvenamumo trukmė (5 lentelė).

5 lentelė. Veiksmingumas gydant pacientus, kuriems anksčiau taikyti bent du gydymo kursai ir diagnozuota recidyvavusi arba refrakterinė FL (IPI-145-06)

Vertinamoji baigtis	
FL	N=73
BAR, n (proc.) ^a	29 (40)
(95 proc. PI)	(31, 54)
VA, n (proc.)	0
DA, n (proc.)	29 (40)
Atsako trukmė	
Intervalas, mėn.	0,0 ⁺ iki 41,9
AT mediana (95 proc. PI), mėn. ^b	10,01 (6,3, NE)

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; VA = visiškas atsakas; NPK = Nepriklausomas peržiūros komitetas;

BAR=bendro atsako rodiklis; DA = dalinis atsakas

^a Pagal NPK, remiantis peržiūrėtais tarptautinės darbo grupės parengtais kriterijais.

^b Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) įvertis

⁺ Cenzūruoti stebėjimo duomenys

Senyvi pacientai

Į duvelisibo klinikinius tyrimus įtraukta 270 (61 proc.) pacientų, kurie buvo 65 metų ir vyresni, ir 104 (24 proc.) pacientai, kurie buvo 75 metų ir vyresni. Jokių didesnių veiksmingumo ar saugumo skirtumų tarp jaunesnių nei 65 metų pacientų ir 65 metų ir vyresnių pacientų nenustatyta. Senyviems pacientams (vyresniems nei 65 metų) specialiai koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo prievolės pateikti tyrimų dėl duvelisibo poveikio gydant brandžių B ląstelių piktybines ligas su visais vaikų iki 18 metų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nustatyta, kad išgėrus vieną 8–75 mg duvelisibo dozę (atitinkamai 0,3–3 kartus didesnę už rekomenduojamą dozę), duvelisibo ekspozicija didėjo proporcingai jo dozei. Ekspozicijos proporcingumas dozei pavartojus kelias vaistinio preparato dozes neįrodytas.

Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, pavartojus 25 mg duvelisibo du kartus per parą, didžiausios koncentracijos (C_{max}) geometrinis vidurkis (proc. VK) buvo 1,5 µg/ml (64 proc.), o AUC – 7,9 µg•h/ml (77 proc.).

Absorbcija

Sveikiems savanoriams išgėrus vieną 25 mg duvelisibo dozę, absoliutus jo biologinis įsisavinamumas siekė 42 proc. Laiko iki vaistinio preparato koncentracijos piko (T_{max}) susidarymo pacientų kraujyje mediana siekė 1–2 valandas.

Maisto poveikis

Duvelisibą galima vartoti neatsižvelgiant į tai, kada valgyta. Vieną duvelisibo dozę išgėrus valgant riebų patiekalą (riebalai sudarė maždaug 50 proc. visų patiekalo kalorijų), duvelisibo C_{max} buvo maždaug 37 proc., o AUC – maždaug 6 proc. mažesnis, palyginti su duvelisibo C_{max} ir AUC, kai jis vartojamas nevalgius.

Pasiskirstymas

Su baltymu jungiasi 95 proc. duvelisibo. Vidutinis vaistinio preparato koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis buvo 0,5. Tariamąjo pasiskirstymo tūrio (proc. VK) geometrinis vidurkis nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai (V_{ss}/F) yra 28,5 l (62 proc.).

Biotransformacija

Duvelisibą daugiausia metabolizuoja citochromo P450 fermentas CYP3A4. Pagrindinis metabolitas yra IPI-656, kuris yra farmakologiškai neaktyvus esant kliniškai nustatytai ekspozicijai.

Eliminacija

Duvelisibo tariamąjo sisteminio klirenso geometrinis vidurkis (proc. VK) nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai, kai jį vartoja limfoma arba leukemija sergantys pacientai, yra 4,2 l/h (56 proc.). Duvelisibo pusinės eliminacijos laiko geometrinis vidurkis (proc. VK) yra 4,7 val. (57 proc.) per pirmas 8 valandas po dozės suvartojimo.

Pasišalinimas iš organizmo

Išgėrus vieną radioaktyviai pažymėtą 25 mg duvelisibo dozę, 79 proc. radioaktyviųjų dalelių pasišalino iš organizmo su išmatomis (11 proc. nepakitusia forma) ir 14 proc. – su šlapimu (1 proc. nepakitusia forma). Šie duomenys surinkti tiriant sveikus tiriamuosius.

In vitro vaistinių preparatų sąveikos tyrimai

Duvelisibas yra P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB) substratas. Išgertas duvelisibas labai gerai absorbuojamas, todėl manoma, kad P-gp ir KVAB inhibitoriai neturėtų turėti jokio kliniškai svarbaus poveikio.

In vitro tyrimų duomenys ir *in vivo* farmakokinetikos tyrimų su žmonėmis duomenys leidžia manyti, kad kliniškai svarbi duvelisibo ir jo pagrindinio metabolito IPI-656 sąveika su OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, KVAB ar P-gp substratais yra mažai tikėtina. Todėl nuspręsta, kad duvelisibo sąveikos tyrimai su P-gp, KVAB ir CYP2C8 nebūtini.

Nustatyta, kad ir duvelisibas, ir IPI-656 yra tiesioginiai CYP2C8 ir CYP3A4 inhibitoriai, taip pat nuo metabolizmo priklausomi CYP3A4 inhibitoriai (žr. 4.5 skyrių). Remiantis simuliacijos duomenimis, didesnėmis nei terapinės dozėmis vartojamas duvelisibas gali veikti kaip silpnas CYP2C8 inhibitorius, tačiau tai neturėtų sukelti jokios kliniškai svarbios sąveikos.

Ypatingos populiacijos

Amžius (nuo 18 iki 90 metų), lytis, rasė, inkstų funkcijos sutrikimai (kreatinino klirensas 23–80 ml/min), kepenų funkcijos sutrikimai (A, B ir C kategorijos pagal *Child–Pugh* klasifikaciją) ir kūno svoris (nuo 40 iki 154 kg) neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio duvelisibo ekspozicijai.

Duvelisibo farmakokinetika vidutinio sunkumo ir sunkaus kepenų funkcijos sutrikimų turinčių tiriamųjų organizme buvo labai kintama. Duvelisibo $AUC_{0-\infty}$ geometrinis vidurkis, jį vartojant lengvo, vidutinio sunkumo ir sunkaus kepenų funkcijos sutrikimų turintiems tiriamiesiems, buvo mažesnis (iki 20 proc.), palyginti su ekspozicija sveikų tiriamųjų organizme, ir siekė atitinkamai 89 proc., 94 proc. ir 81 proc. sveikų tiriamųjų organizme nustatytos ekspozicijos ir tai nėra kliniškai reikšmingas skirtumas. Ekspozicija vidutinio sunkumo ir sunkaus sutrikimų turinčių tiriamųjų organizme buvo labai kintama (proc. VK: 46–67 proc.), ir šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reiškinių (žr. 4.4 skyrių). Vaistinio preparato ekspozicija vėžiu sergančių pacientų organizme buvo maždaug 2 kartus didesnė už nustatytą sveikų tiriamųjų organizme.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su žiurkėmis ir krabaėdėmis makakomis, nepageidaujami reiškiniai daugiausia buvo susiję su numatytu daug stipresniu farmakologiniu poveikiu, įskaitant nepageidaujamą poveikį limfiniams audiniams, kaulų čiulpsams ir hematologiniams parametrams, kai laisvo duvelisibo ekspozicija buvo 8–16 kartų didesnė, t. y. bendra duvelisibo dozė buvo 2–11 kartų didesnė už didžiausią žmonėms rekomenduojamą dozę (ŽRDD) – 25 mg du kartus per parą.

Atliekant *in vitro* ir *in vivo* tyrimus, duvelisibas nesukėlė jokių genetinių pažeidimų.

Atliekant dozės intervalo nustatymo ir pagrindinius toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimus su žiurkėmis ir triušiais, duvelisibas (laisvoji frakcija) toksinį poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi sukėlė tik, kai laisvo duvelisibo ekspozicija plazmoje daugiau kaip 25 kartus viršijo ekspoziciją, susidarančią žmonėms vartojant 25 mg du kartus per parą dozę (ŽRDD), t. y. bendra koncentracija plazmoje yra 4–5 kartus didesnė.

Duvelisibo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta. Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus, žiurkių patinams ir patelėms nustatyta tam tikrų histologinių pakitimų, įskaitant patinų sėklidžių (sėklinio maišelio epitelio degeneracija, sumažėjęs sėklidžių svoris, suminkštėjusios sėklidės) ir sėklidės prielipų (mažesnis dydis, oligospermija / aspermija) pažeidimus, taip pat patelių kiaušidžių (sumažėjęs svoris) ir gimdos (atrofija) pakitimus.

Kancerogeniškumo tyrimų su duvelisibu neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Koloidinis silicio dioksidas
Krospovidonas
Magnio stearatas
Mikrokristalinė celiuliozė

Kapsulės apvalkalas

Želatina
Titano dioksidas (E 171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Juodas spausdinimo rašalas

Šelako glazūra
Juodasis geležies oksidas (E172)
Propilenglikolis

Amonio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Copiktra 15 mg kietosios kapsulės

5 metai

Copiktra 25 mg kietosios kapsulės

5 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Copiktra 15 mg kietosios kapsulės

Vaikams sunkiai atplėšiamos polivinilchlorido (PVC), polietileno (PE), polichlorotrifluoroetileno (PCTFE) ir aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuotės dydis – 28 dienoms skirta dėžutė, kurioje yra 56 kapsulės (2 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje – 28 kapsulės).

Copiktra 25 mg kietosios kapsulės

Vaikams sunkiai atplėšiamos polivinilchlorido (PVC), polietileno (PE), polichlorotrifluoroetileno (PCTFE) ir aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuotės dydis – 28 dienoms skirta dėžutė, kurioje yra 56 kapsulės (2 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje – 28 kapsulės).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2021 m. gegužės 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Millmount Healthcare Limited (vykdo prekybą pavadinimu PCI Pharma Services)
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Copiktra 15 mg kietosios kapsulės
duvelisibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 15 mg duvelisibo (duvelisibo monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

56 kietosios kapsulės (2 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje – 28 kapsulės)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1542/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Copiktra 15 mg kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS ĮMAUTĖS, Į KURIĄ ĮDĖTA LIZDINĖ PLOKŠTELĖ
IŠORINĖ ĮMAUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Copiktra 15 mg kietosios kapsulės
duvelisibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 15 mg duvelisibo (duvelisibo monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

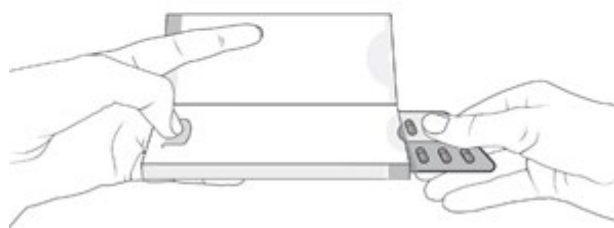
4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

1. Paspauskite ir laikykite čia



ATIDARYMO INSTRUKCIJA

1. Nykščio nagu nestipriai paspauskite mygtuką ir laikykite jį nuspaudę.
2. Ištraukite vaisto plokštelę.
3. Lizdinėje plokštelėje suraskite reikiamą paros kapsulę, ją išspauskite ir paimkite.
4. Įstumkite lizdinę plokštelę atgal į pakuotę.

2. Traukite čia.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1542/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Copiktra 15 mg kietosios kapsulės
duvelisibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Secura Bio Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Copiktra 25 mg kietosios kapsulės
duvelisibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 25 mg duvelisibo (duvelisibo monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

56 kietosios kapsulės (2 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje – 28 kapsulės)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1542/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Copiktra 25 mg kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS ĮMAUTĖS, Į KURIĄ ĮDĖTA LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

IŠORINĖ ĮMAUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Copiktra 25 mg kietosios kapsulės
duvelisibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 25 mg duvelisibo (duvelisibo monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

1. Paspauskite ir laikykite čia



ATIDARYMO INSTRUKCIJA

1. Nykščio nagu nestipriai paspauskite mygtuką ir laikykite jį nuspaudę.
2. Ištraukite vaisto plokštelę.
3. Lizdinėje plokštelėje suraskite reikiamą paros kapsulę, ją išspauskite ir paimkite.
4. Įstumkite lizdinę plokštelę atgal į pakuotę.

2. Traukite čia.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1542/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Copiktra 25 mg kietosios kapsulės
duvelisibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Secura Bio Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS <, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Serija

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Copiktra 15 mg kietosios kapsulės

Copiktra 25 mg kietosios kapsulės

duvelisibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra Copiktra ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš vartojant Copiktra
3. Kaip vartoti Copiktra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Copiktra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Copiktra ir kam jis vartojamas?

Copiktra – tai vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos duvelisibo. Jis veikia slopindamas fermentų, kurie yra būtini B limfocitų (tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių) augimui ir išgyvenimui, veikimą. Tam tikrose vėžinėse baltosiose kraujo ląstelėse šie fermentai yra pernelyg aktyvūs, ir slopindamas jų veikimą Copiktra gali sunaikinti vėžinius B limfocitus bei sumažinti jų skaičių.

Copiktra gydomi B limfocitų vėžiniai susirgimai, vadinami

- lėtine limfocitine leukemija (arba mažų limfocitų limfoma);
- folikuline leukemija.

Sergant šiomis ligomis, B limfocitai pernelyg greitai dauginasi ir pernelyg ilgai gyvena, todėl kraujyje arba limfmazgiuose susidaro per didelis jų kiekis. Copiktra skiriamas pacientams, kuriems anksčiau taikyti bent du kiti gydymo būdai yra neveiksmingi arba nebeveiksmingi.

2. Kas žinotina prieš vartojant Copiktra

Copiktra vartoti negalima:

- jeigu yra alergija duvelisibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu Jūs nesate dėl to tikri, tai prieš vartodami Copiktra, pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Copiktra,

- esant infekcijai. Ją būtina išgydyti, prieš pradėdant vartoti Copiktra;

- esant žarnyno negalavimams;
- esant plaučių funkcijos arba kvėpavimo sutrikimams.

Infekcijos

Infekcijos yra dažnos vartojant Copiktra; jos gali turėti sunkių pasekmių paciento sveikatai ir tapti paciento mirties priežastimi. Jeigu gydymo Copiktra laikotarpiu Jūs pradėtumėte karščiuoti, Jums pasireikštų šaltkrėtis ar kiti infekcijos požymiai, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Gydytojas gali Jums skirti kitą vaistą, kad išvengtumėte tam tikrų rūšių infekcijos, kol vartosite Copiktra.

Viduriavimas arba žarnyno uždegimas

Viduriavimas arba žarnyno uždegimas (kolitas) yra dažnas reiškinys vartojant Copiktra ir gali turėti sunkių pasekmių sveikatai ir tapti mirties priežastimi. Jeigu Jums iš naujo pasireikštų arba sustiprėtų viduriavimas, išmatose pasirodytų gleivių arba kraujo arba pajustumėte stiprų skausmą juosmens (pilvo) srityje, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui. Gydytojas arba vaistininkas turi skirti vaistą viduriavimui sumažinti ir tikrinti Jūsų sveikatos būklę bent kartą per savaitę. Jeigu Jūs stipriai viduriuojate arba vaistai nuo viduriavimo nepadeda, Jums gali reikėti gydymo steroidų grupės vaistais.

Odos reakcijos

Copiktra gali sukelti išbėrimą ir kitas odos reakcijas, kurios gali turėti sunkių pasekmių paciento sveikatai ir tapti paciento mirties priežastimi. Nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu gydymo Copiktra laikotarpiu Jums iš naujo pasireikštų arba sustiprėtų odos išbėrimas ar kitos odos reakcijos, pvz.:

- ant odos, lūpų arba burnos ertmėje atsirastų skausmingų žaizdelių ar opų;
- imtų stipriai berti odą pūslėmis arba oda imtų luptis;
- pasireikštų išbėrimas su niežuliu;
- pasireikštų išbėrimas su karščiavimu;

Gydytojui gali tekti paskirti Jums vaistų, įskaitant steroidų grupės vaistą, odos išbėrimui ir kitoms odos reakcijoms numalšinti.

Plaučių uždegimas

Copiktra gali sukelti plaučių uždegimą, kuris gali turėti sunkių pasekmių sveikatai ir tapti mirties priežastimi. Jeigu Jums iš naujo pasireikštų arba sustiprėtų kosulys arba dusulys, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui. Pasireiškus kvėpavimo sutrikimams, gydytojas gali atlikti Jūsų plaučių funkcijos tyrimus. Išsivysčius neinfekcinės kilmės plaučių uždegimui, gydytojas gali paskirti gydymą steroidų grupės vaistu.

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Copiktra gali sukelti kraujo tyrimų rezultatų, pagal kuriuos vertinama kepenų funkcija, nukrypimus nuo normos. Gydymo Copiktra laikotarpiu gydytojas atliks Jums tyrimus dėl kepenų funkcijos sutrikimų. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų kokie nors kepenų funkcijos sutrikimų simptomai, pvz., pagelstų oda arba akių obuoliai (gelta), pajustumėte pilvo skausmą, greičiau nei įprastai atsirastų kraujosruvos arba prasidėtų kraujavimas.

Kraujo ląstelių skaičius

Copiktra gydomiems pacientams gali sumažėti baltųjų kraujo ląstelių skaičius (išsivystyti neutropenija) ir raudonų kraujo ląstelių skaičius (išsivystyti anemija arba mažakraujystė). Abu šie nepageidaujami reiškiniai gali turėti sunkių pasekmių sveikatai. Gydytojas Jums nuolat skirs kraujo tyrimus kraujo ląstelių skaičiui įvertinti. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų karščiavimas arba kokie nors infekcijos požymiai, jeigu pajustumėte nuovargį ar svaigulį arba Jums pradėtų skaudėti galvą.

Jeigu gydymo Copiktra laikotarpiu Jums pasireikštų bent vienas iš pirmiau nurodytų sunkių nepageidaujamo poveikio reiškinių, gydytojas gali laikinai nutraukti gydymą, pakeisti paskirtą Copiktra dozę arba visiškai nutraukti gydymą šiuo vaistu.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes jo poveikis šios amžiaus grupės pacientams neištirtas.

Kiti vaistai ir Copiktra

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Tai svarbu, nes Copiktra gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų veikimui ir kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos Copiktra veikimui.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bent vieną iš šių vaistų:

- **alfentanilį, fentanilį, metadoną, buprenorfiną / naloksoną** – vaistus skausmui malšinti;
- **alfuzosiną** – vaistą, kuriuo gydoma padidėjusi prostata;
- **amiodaroną, bepridilį, disopiramidą, lidokainą, chinidiną** – vaistus, kuriais gydomi širdies funkcijos sutrikimai;
- **amlodipiną, diltiazemą, felodipiną, nikardipiną, nifedipiną, verapamilą** – vaistus, kuriais gydomas padidėjęs kraujospūdis ir širdies funkcijos sutrikimai;
- **amprenavirą, atazanavirą, darunavirą, efavirenzą, etraviriną, fosamprenavirą, indinavirą, lopinavirą, nelfinavirą, ritonavirą, sakvinavirą** – vaistus, kuriais gydoma ŽIV infekcija;
- **aprepitantą** – vaistą nuo vėmimo;
- **boceprevirą, telaprevirą** – vaistus, kuriais gydomas hepatitas C;
- **bosentaną** – vaistą, kuriuo gydoma plaučių hipertenzija, kvėpavimą apsunkinanti plaučių liga;
- **budezonidą, flutikazoną** – steroidų grupės vaistus, kuriais gydoma šienligė ir astma, ir **salmeterolį**, kuriuo gydoma astma;
- **buspironą, klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą, zolpidemą** – vaistus, kuriais gydomi nervų sistemos sutrikimai;
- **karbamazepiną, mefenitoiną, fenitoiną** – vaistus, kurie vartojami siekiant išvengti traukulių;
- **ciklosporiną, sirolimužą, takrolimužą** – vaistus, kurie vartojami siekiant išvengti organo atmetimo po persodinimo;
- **ciprofloksaciną, klaritromiciną, eritromiciną, nafciliną, telitromiciną** – vaistus, kuriais gydomos bakterinės infekcijos;
- **cisapridą** – vaistą, kuris vartojamas siekiant palengvinti tam tikrus skrandžio negalavimus;
- **kolchiciną** – vaistą, kuriuo gydoma podagra;
- **konivaptaną** – vaistą, kuriuo gydomi širdies funkcijos sutrikimai;
- **dabigatraną, varfariną** – vaistus, kurie vartojami siekiant išvengti trombo susidarymo;
- **dasatinibą, imatinibą, nilotinibą, paklitakselį, vinblastiną, vinkristiną** – vaistus, kuriais gydomas vėžys;
- **dihidroergotaminą, ergotaminą** – vaistus, kuriais gydomas migreninis galvos skausmas;
- **flukonazolą, itrakonazolą, ketokonazolą, posakonazolą, vorikonazolą** – vaistus, kuriais gydomos grybelinės infekcijos;
- **midazolamą, triazolamą** – kai jie vartojami per burną, siekiant lengviau užmigti arba sumažinti nerimą;
- **modafinilą** – vaistą, kuriuo gydomas padidėjęs mieguistumas;
- **geriamuosius arba implantuojamus hormoninius kontraceptikus**, kurie vartojami siekiant išvengti nėštumo;
- **pimozidą** – vaistą, kuris vartojamas siekiant nuslopinti nenormalias mintis ar jausmus;
- **kvetiapiną** – vaistą, kuriuo gydoma šizofrenija, bipolinis sutrikimas ir didžiosios depresijos sutrikimas;
- **rifabutiną, rifampiciną** – vaistus, kuriais gydomos bakterinės infekcijos, įskaitant tuberkuliozę;
- **sildenafilą, tadalafilį** – vaistus, kuriais gydoma impotencija ir plaučių hipertenzija – kvėpavimą apsunkinanti plaučių liga;

- **statinų grupės vaistus, kaip antai atorvastatiną, lovastatiną, simvastatiną**, kuriais mažinamas cholesterolio kiekis kraujyje;
- **jonažolės (*Hypericum perforatum*)** preparatus – augalinius vaistus nuo depresijos ir nerimo;
- **trazodoną** – vaistą, kuriuo gydoma depresija.

Copiktra vartojimas su maistu ir gėrimais

Venkite gerti greipfrutų sultis. Greipfrutų sultys gali turėti įtakos Copiktra veikimui.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Prieš pradėdant vartoti Copiktra, turi būti atliktas nėštumo tyrimas.

Nėštumo metu Copiktra geriau nevartoti.

Jeigu gydymo Copiktra laikotarpiu pastotumėte, kuo skubiau pasitarkite su gydytoju.

Žindymas

Nežinoma, ar Copiktra išsiskiria į motinos pieną. Gydymo Copiktra laikotarpiu ir bent mėnesį po paskutinės dozės išgėrimo žindyti negalima.

Kontracepcija

Gydymo Copiktra laikotarpiu ir bent mėnesį po paskutinės dozės išgėrimo veiksmingai saugokitės, kad nepastotumėte, t. y. naudokite dvi patikimas kontracepcijos priemones.

Kontraceptinės tabletės

Nežinoma, ar Copiktra mažina kontraceptinių tablečių veiksmingumą. Jeigu gydymo Copiktra laikotarpiu vartojate kontraceptines tabletes, Jums taip pat reikia naudoti barjerines kontracepcijos priemones (pvz., prezervatyvus). Pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mažai tikėtina, kad Copiktra turėtų poveikį gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti Copiktra

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Rekomenduojama Copiktra dozė yra 25 mg, ją reikia gerti du kartus per parą. Tačiau gydytojas gali pakeisti Jums paskirtą Copiktra dozę arba nurodyti nebevartoti Copiktra, jeigu Jums pasireikštų tam tikras šalutinis poveikis. Nekeiskite Copiktra dozės ir nenutraukite jo vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Nurykite visą Copiktra kapsulę jos nekramtydami.

Neardykite, nelaužykite ir nekramtykite kapsulių. Copiktra galite išgerti valgydami arba tarp valgių. Pasakykite gydytojui arba Jus slaugančiam asmeniui, jeigu Jums sunku nuryti šias kapsules.

Ką daryti pavartojus per didelę Copiktra dozę?

Pavartojus per didelę Copiktra dozę, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ar vaistininką arba nuvykti į artimiausią skubios pagalbos skyrių. Pasiimkite vaistą ir šį lapelį su savimi, kad Jums būtų paprasta paaiškinti, ką išgėrėte.

Pamiršus pavartoti Copiktra

Stenkite nepamiršti išgerti Copiktra. Jeigu pavėluotumėte išgerti Copiktra mažiau nei 6 valandas, tuoj pat išgerkite pamirštą dozę, o kitą vaisto dozę išgerkite įprastu laiku. Jeigu pavėluotumėte išgerti vaistą ilgiau nei 6 valandas, palaukite ir kitą vaisto dozę išgerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą kapsulę.

Nustojus vartoti Copiktra

Negalima nutraukti šio vaisto vartojimo, nebent taip nurodytų gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs.

Nedelsdami kreipkitės pagalbos į gydytoją, jeigu Jums pasireiškų bent vienas iš toliau nurodytų reiškinių:

- karščiavimas, šaltkrėtis arba kiti infekcijos požymiai;
- iš naujo prasidėjęs arba sustiprėjęs viduriavimas, gleivingos arba kraujingos išmatos arba stiprus skausmas juosmens (pilvo) srityje;
- iš naujo pasireiškęs arba pasunkėjęs odos išbėrimas ar kitos odos reakcijos, pvz.,
 - skausmingos žaizdelės arba opos ant odos, lūpų arba burnos ertmėje;
 - stiprus išbėrimas pūslelėmis arba odos lupimasis;
 - išbėrimas su niežuliu ir (arba) karščiavimu;
- iš naujo prasidėjęs arba pasunkėjęs kosulys arba dusulys.

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekcijos, plaučių infekcija (pneumonija),
- sumažėjęs kai kurių baltųjų kraujo ląstelių skaičius (neutropenija),
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė),
- sumažėjęs kraujui krešėti padedančių ląstelių skaičius (trombocitopenija),
- sumažėjęs apetitas,
- galvos skausmas,
- dusulys (dispėja),
- kosulys,
- žarnyno uždegimas (kolitas), viduriavimas (vandeningos, skystos arba tirštos konsistencijos išmatos), vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas;
- negalėjimas pasituštinti (vidurių užkietėjimas),
- odos išbėrimas, kai kuriais atvejais – su pūslelėmis;
- raumenų ir kaulų (raumenų ir skeleto sistemą apimantis) skausmas ir sąnarių skausmas (artralgija),
- karščiavimas,
- nuovargis arba silpnumas,
- tam tikro kraujyje esančio baltymo kiekio, pagal kurį vertinama kasos funkcija, padidėjimas;
- kraujo tyrimais nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10):

- į gyvybiškai svarbius organus išplitusi infekcija, dėl kurios gali sutrikti jų funkcija (sepsis),
- plaučių uždegimas (pneumonitas, pasireiškiantis kosuliu ir dusuliu).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100):

- stiprus ir galimai mirtinas odos lupimasis (toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas, vaisto sukeltas išbėrimas su baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus padidėjimu (eozinofilija) ir visą organizmą apimančiais simptomais).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Copiktra

Laikykite šį vaistą vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Copiktra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra duvelisibas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 15 arba 25 mg duvelisibo (duvelisibo monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos:
Kapsulės turinys: koloidinis silicio dioksidas, krospovidonas, magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė.
Kapsulės apvalkalas: želatina, titano dioksidas (E 171), raudonasis geležies oksidas (E 172).
Juodas spausdinimo rašalas: šelako glazūra, juodasis geležies oksidas (E 172), propilenglikolis, amonio hidroksidas.

Copiktra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Copiktra 15 mg kietosios kapsulės

- Matinė, rožinės spalvos kapsulė, ant kurios korpuso juodu rašalu užrašyta „duv 15 mg“.
- Pakuotės dydis – 28 dienoms skirta dėžutė, kurioje yra 56 kapsulės (2 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje – 28 kapsulės).

Copiktra 25 mg kietosios kapsulės

- Matinė kapsulė, ant kurios baltos ar beveik baltos spalvos korpuso juodu rašalu užrašyta „duv 25 mg“, o dangtelis yra oranžinės spalvos.
- Pakuotės dydis – 28 dienoms skirta dėžutė, kurioje yra 56 kapsulės (2 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje – 28 kapsulės).

Registruotojas

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Airija

Gamintojas

Millmount Healthcare Limited (vykdo prekybą pavadinimu PCI Pharma Services)
Block 7, City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Airija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>.