

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Copiktra 15 mg tvrdé kapsuly
Copiktra 25 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Copiktra 15 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 15 mg duvelizibu (vo forme monohydrátu).

Copiktra 25 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 25 mg duvelizibu (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Copiktra 15 mg tvrdé kapsuly

Nepriehľadné ružové tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 2 s čiernou potlačou „duv 15 mg“. Rozmery: približne 18 mm x 6 mm (dĺžka a priemer).

Copiktra 25 mg tvrdé kapsuly

Nepriehľadné biele až sivobiele a oranžové tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 2 s čiernou potlačou „duv 25 mg“. Rozmery: približne 18 mm x 6 mm (dĺžka a priemer).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Copiktra v monoterapii je určený na liečbu dospelých pacientov v týchto indikáciách:

- Relapsujúca alebo refraktérna chronická lymfocytová leukémia (chronic lymphocytic leukaemia, CLL) po najmenej dvoch predchádzajúcich liečbach. (pozri časti 4.4 a 5.1).
- Folikulový lymfóm (follicular lymphoma, FL), ktorý je refraktérny voči najmenej dvom predchádzajúcim systémovým liečbam. (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Copiktra má vykonávať lekár so skúsenosťami s používaním protirakovinových terapií.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 25 mg duvelizibu dvakrát denne. Jeden cyklus pozostáva z 28 dní. Liečba má pokračovať dovtedy, kým sa nezaznamená progresia ochorenia alebo neakceptovateľná toxicita.

Oneskorené alebo vynechané dávky

Pacienti majú byť poučení o tom, že pokiaľ dávku vynechajú do menej než 6 hodín, majú túto dávku ihneď užiť a ďalšiu dávku majú užiť v obvyklom čase. Pacientov treba ďalej upozorniť na to, že pokiaľ dávku vynechajú viac než 6 hodín, majú počkať a ďalšiu dávku užiť v obvyklom čase.

Úprava dávky pri súbežnom užívaní s inhibítormi CYP3A4

Dávka lieku Copiktra sa má pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol) znížiť na 15 mg dvakrát denne [pozri časť 4.5]. Pri súbežnom podávaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. flukonazol) nie je potrebná žiadna úprava dávky, avšak potenciálne nežiaduce reakcie duvelizibu sa majú dôkladne monitorovať.

Úpravy dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

Toxicity sa majú kontrolovať podľa tabuľky 1, a to znížením dávky, prerušením liečby alebo ukončením podávania lieku Copiktra.

Tabuľka 1: Úpravy dávky lieku Copiktra a kontrola toxicity

Toxicita	Stupeň nežiaducej reakcie	Odporúčané postupy
Nehematologické nežiaduce reakcie		
Infekcie	Infekcia 3. alebo vyššieho stupňa	<ul style="list-style-type: none">Nepodať liek Copiktra pokým infekcia neodznieOpätovne podať rovnakú alebo zníženú dávku (25 mg alebo 15 mg dvakrát denne)
	Klinická infekcia zapríčinená CMV alebo virémia (pozitívny PCR alebo antigénový test)	<ul style="list-style-type: none">Nepodať liek Copiktra pokým infekcia neodznieOpätovne podať rovnakú alebo zníženú dávku (25 mg alebo 15 mg dvakrát denne)Ak sa Copiktra opätovne podá, pacienti sa majú aspoň raz za mesiac skontrolovať na reaktiváciu CMV (prostredníctvom PCR alebo antigénového testu). V klinických štúdiách iNHL, FL (IPI-145-06) a CLL/SLL (IPI-145-07) sú výsledky podania úvodnej rovnakej alebo zníženej dávky porovnateľné
	PJP	<ul style="list-style-type: none">V prípade podozrenia na PJP sa Copiktra až do vyhodnotenia nemá podaťV prípade potvrdenia PJP sa má Copiktra vysadiť
Neinfekčná hnačka alebo kolitída	Mierna/stredne závažná hnačka (1. – 2. stupeň, do 6 stolíc za deň oproti východiskovému stavu) a reagujúca na lieky proti hnačke	<ul style="list-style-type: none">Žiadna zmena dávkyZačať podpornú liečbu podľa potreby s liekmi proti hnačkeMonitorovať najmenej raz za týždeň až pokým neodznie
	ALEBO	
	Asymptomatická kolitída (1. stupňa)	
	Mierna/stredne závažná hnačka (1. – 2. stupeň, do 6 stolíc za deň oproti	<ul style="list-style-type: none">Nepodať liek Copiktra až pokým neodznieZačať podpornú liečbu s enterickými steroidmi (napr. budezonid)

Toxicita	Stupeň nežiaducej reakcie	Odporúčané postupy
	východiskovému stavu) a nereagujúca na lieky proti hnačke	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorovať najmenej raz za týždeň až pokým neodznie • Opätovne podať zníženú dávku (15 mg dvakrát denne)
	Abdominálna bolesť, stolica obsahujúca hlien alebo krv, zmeny vo vyprázdňovaní, peritoneálne prejavy ALEBO Závažná hnačka (3. stupeň, > 6 stolíc za deň oproti východiskovému stavu)	<ul style="list-style-type: none"> • Nepodať liek Copiktra až pokým neodznie • Začať podpornú liečbu s enterickými steroidmi (napr. budezonid) alebo so systémovými steroidmi • Monitorovať najmenej raz za týždeň až pokým neodznie • Opätovne podať zníženú dávku (15 mg dvakrát denne) • V prípade opakovanej hnačky 3. stupňa alebo opakovanej kolitídy každého stupňa prerušiť podávanie lieku Copiktra
	Život ohrozujúce	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušiť podávanie lieku Copiktra
Kožné reakcie	1. – 2. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Žiadna zmena dávky • Začať podpornú starostlivosť s emolientami, antihistaminikami (pri svrbení) alebo lokálnymi steroidmi • Dôkladne monitorovať
	3. stupeň	<ul style="list-style-type: none"> • Nepodať liek Copiktra až pokým neodznie • Preskúmať všetky súbežne podávané lieky a prerušiť podávanie akéhokoľvek lieku, ktorý potenciálne prispieva k udalosti • Začať podpornú starostlivosť pomocou steroidov (lokálnych alebo systémových) a antihistaminík pri svrbení • Monitorovať najmenej raz za týždeň až pokým neodznie • Opätovne podať zníženú dávku (15 mg dvakrát denne) • Ak sa závažné kožné reakcie nezlepšia, zhoršia sa alebo sa vrátia, prerušiť podávanie lieku Copiktra
	Život ohrozujúce	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušiť podávanie lieku Copiktra
	SJS, TEN, DRESS (akéhokoľvek stupňa)	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušiť podávanie lieku Copiktra pri každom stupni
Pneumonitída bez podozrenia na infekčný pôvod	Stredne závažná symptomatická pneumonitída (2. stupeň)	<ul style="list-style-type: none"> • Nepodať liek Copiktra • Systémová liečba steroidmi • Ak sa pneumonitída opäť zmierni na stupeň 0 alebo 1, môže sa opätovne podať znížená dávka lieku Copiktra (15 mg dvakrát denne) • Ak sa neinfekčná pneumonitída vráti alebo pacient nereaguje na liečbu steroidmi, podávanie lieku Copiktra sa má prerušiť
	Závažná alebo život ohrozujúca pneumonitída (3. stupeň)	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušiť podávanie lieku Copiktra • Liečiť systémovou liečbou steroidmi
Elevácia ALT/AST	3 až 5 x horný limit normy (ULN) (2. stupeň)	<ul style="list-style-type: none"> • Zachovať dávku lieku Copiktra • Monitorovať najmenej raz za týždeň až do návratu k $< 3 \times \text{ULN}$

Toxicita	Stupeň nežiaducej reakcie	Odporúčané postupy
	> 5 až 20 × ULN (3. stupeň)	<ul style="list-style-type: none"> Nepodať liek Copiktra a monitorovať najmenej raz za týždeň až do návratu k < 3 × ULN Opätovne podať liek Copiktra v rovnakej dávke (25 mg dvakrát denne) pri prvom výskyte alebo v zníženej dávke (15 mg dvakrát denne) pri nasledujúcom výskyte
	> 20 × ULN (4. stupeň)	<ul style="list-style-type: none"> Prerušiť podávanie lieku Copiktra
Hematologické nežiaduce reakcie		
Neutropénia	Absolútny počet neutrofilov (ANC) 0,5 až 1,0 × 10 ⁹ /l	<ul style="list-style-type: none"> Zachovať dávku lieku Copiktra Monitorovať ANC najmenej raz za týždeň
	ANC menší než 0,5 × 10 ⁹ /l	<ul style="list-style-type: none"> Nepodať liek Copiktra. Monitorovať ANC do > 0,5 × 10⁹/l Opätovne podať liek Copiktra v rovnakej dávke (25 mg dvakrát denne) pri prvom výskyte alebo v zníženej dávke (15 mg dvakrát denne) pri nasledujúcom výskyte
Trombocytopenia	Počet krvných doštičiek 25 až < 50 × 10 ⁹ /l (3. stupeň) s krvácaním 1. stupňa	<ul style="list-style-type: none"> Žiadna zmena dávky Monitorovať počet krvných doštičiek najmenej raz za týždeň
	Počet krvných doštičiek 25 až < 50 × 10 ⁹ /l (3. stupeň) s krvácaním 2. stupňa alebo Počet krvných doštičiek < 25 × 10 ⁹ /l (4. stupeň)	<ul style="list-style-type: none"> Nepodať liek Copiktra Monitorovať počet krvných doštičiek pokým nebude ≥ 25 × 10⁹/l a pokým neodznie krvácanie (ak sa uplatňuje) Opätovne podať liek Copiktra v rovnakej dávke (25 mg dvakrát denne) pri prvom výskyte alebo opätovne podať v zníženej dávke (15 mg dvakrát denne) pri nasledujúcom výskyte

Skratky: ALT = alanínaminotransferáza; ANC = absolútny počet neutrofilov; AST = aspartátaminotransferáza; CMV = cytomegalovírus; DRESS = lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami; PCR = polymérázová reťazová reakcia; PJP = pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*; SJS = Stevensov-Johnsonov syndróm; TEN = toxická epidermálna nekrolýza; ULN = horný limit normy
Poznámka: Vysadenie dávok na > 42 dní v dôsledku toxicity súvisiacej s liečbou bude viesť k trvalému ukončeniu liečby.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna osobitná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

V prípade pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. V prípade závažnej poruchy funkcie obličiek a terminálneho štádia poruchy funkcie obličiek s dialýzou alebo bez nej nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene triedy A, B a C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie nie je potrebná žiadna úprava úvodnej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť duvelizibu u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

V pediatrickej populácii nie je relevantné použitie duvelizibu v indikácii CLL a FL.

Spôsob podávania

Copiktra je určená na perorálne použitie a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Kapsuly sa majú prehltnúť celé. Pacienti majú byť poučení o tom, že kapsuly nemajú otvárať, lámať ani žuť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Bezpečnosť a účinnosť duvelizibu po predchádzajúcom užívaní idelalisibu neboli stanovené.

Infekcie

U pacientov užívajúcich duvelizib sa objavili závažné infekcie vrátane infekcií končiacich smrťou. Najčastejšie závažné infekcie zahŕňali pneumóniu, sepsu a infekcie dolných dýchacích ciest. Medián času do nástupu infekcie akéhokoľvek stupňa bol 3 mesiace, pričom 75 % prípadov sa vyskytlo v priebehu 6 mesiacov (pozri časť 4.8).

Pred začatím podávania duvelizibu sa majú vyliečiť všetky infekcie. Pacienti majú byť počas liečby sledovaní z hľadiska možného výskytu infekcie vrátane respiračných prejavov a príznakov. Pacienti majú byť poučení o tom, aby bezodkladne hlásili nové alebo zhoršujúce sa prípady infekcie (odporúčané postupy pozri v tabuľke 1).

U pacientov užívajúcich duvelizib sa vyskytla závažná pneumónia PJP vrátane prípadov končiacich smrťou. Profylaxia pri PJP sa má preto poskytnúť všetkým pacientom (pozri tabuľku 1). U pacientov užívajúcich duvelizib sa vyskytla reaktivácia/infekcia CMV. Počas liečby sa má zväziť podávanie profylaktických antivírusových liekov na prevenciu infekcie CMV vrátane reaktivácie CMV (pozri tabuľku 1).

Odporúčaná profylaxia

Pred začatím podávania duvelizibu sa majú vyliečiť všetky infekcie. Pacienti majú byť počas liečby sledovaní z hľadiska možného výskytu infekcie vrátane respiračných príznakov a symptómov. Pacienti majú byť poučení o tom, aby bezodkladne hlásili nové alebo zhoršujúce sa prípady infekcie (odporúčané postupy pozri v tabuľke 1).

Počas liečby duvelizibom sa má preto všetkým pacientom pri PJP poskytnúť profylaxia. Po ukončení liečby duvelizibom sa má v profylaxii pri PJP pokračovať, až kým absolútny počet CD4+ T buniek nie je vyšší než 200 buniek/ μ l.

Duvelizib sa má prestať podávať u pacientov s podozrením na PJP akéhokoľvek stupňa a pri potvrdení PJP sa má vysadiť.

Počas liečby duvelizibom sa má zväziť podávanie profylaktických antivírusových liekov na prevenciu infekcie CMV vrátane reaktivácie CMV.

Hnačka alebo kolitída

U pacientov užívajúcich duvelizib sa vyskytla závažná hnačka alebo kolitída vrátane prípadov končiacich smrťou. Medián času do nástupu hnačky alebo kolitídy akéhokoľvek stupňa bol 4 mesiace, pričom 75 % prípadov sa vyskytlo v priebehu 8 mesiacov. Medián trvania udalosti bol 0,5 mesiaca.

Pacienti majú byť poučení o tom, aby bezodkladne hlásili nové alebo zhoršujúce sa prípady hnačky (odporúčané postupy pozri v tabuľke 1) (pozri časť 4.8).

Kožné reakcie

U pacientov užívajúcich duvelizib sa vyskytli závažné kožné reakcie vrátane ich prípadov končiacich smrťou. Prípady končiace smrťou zahŕňali liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS) a toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN). Medián času do nástupu kožnej reakcie akéhokoľvek stupňa bol 3 mesiace a medián trvania udalosti bol 1 mesiac (pozri časť 4.8).

Príznaky závažných kožných udalostí boli opísané primárne ako pruritické, erytematózne alebo makulopapulózne. Menej časté príznaky zahŕňajú exantém, deskvamáciu, erytrodermiu, exfoliaciu kože, nekrózu keratinocytov a papulóznu vyrážku. Pacienti majú byť poučení o tom, aby hlásili akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa prípady kožných reakcií (odporúčané postupy pozri v tabuľke 1). Majú sa preskúmať všetky súbežne podávané lieky a má sa ukončiť podávanie všetkých liekov, ktoré potenciálne prispievajú k danej udalosti.

Pneumonitída

U pacientov užívajúcich duvelizib sa vyskytla závažná pneumonitída bez zjavnej infekčnej príčiny vrátane prípadov končiacich smrťou. Medián času do nástupu pneumonitídy akéhokoľvek stupňa bol 4 mesiace, pričom 75 % prípadov sa vyskytlo v priebehu 9 mesiacov (pozri časť 4.8). Medián trvania udalosti bol 1 mesiac, pričom 75 % prípadov odznelo do 2 mesiacov (odporúčané postupy pozri v tabuľke 1).

Hepatotoxicita

U pacientov užívajúcich duvelizib sa objavila elevácia hladiny ALT a/alebo AST 3. a 4. stupňa. Dve percentá pacientov mali hodnoty ALT aj AST vyššie než 3 x ULN a celková hladina bilirubínu bola vyššia než 2 x ULN. Medián času do nástupu zvýšenia hladiny transaminázy akéhokoľvek stupňa bol 2 mesiace s mediánom trvania udalosti 1 mesiac. Počas liečby duvelizibom sa má sledovať funkcia pečene, najmä počas prvých troch mesiacov liečby, a to raz za mesiac. Toto usmernenie sa týka pacientov, ktorí majú len eleváciu hladiny ALT a AST.

Neutropénia

U pacientov užívajúcich duvelizib sa vyskytla neutropénia 3. a 4. stupňa. Medián času do nástupu neutropénie stupňa ≥ 3 bol 2 mesiace, pričom 75 % prípadov sa vyskytlo v priebehu 4 mesiacov. Počas prvých 2 mesiacov liečby duvelizibom sa najmenej každé 2 týždne má sledovať počet neutrofilov.

Induktory CYP3A4

Expozíciu duvelizibu je možné znížiť súbežným podávaním silných induktorov CYP3A. Keďže zníženie plazmatických koncentrácií duvelizibu môže viesť k zníženej účinnosti, má sa predchádzať súbežnému podávaniu duvelizibu so silnými induktormi CYP3A (pozri časť 4.5).

Substráty CYP3A

Duvelizib a jeho hlavný metabolit IPI-656 sú silné inhibítory CYP3A4. Duvelizib má preto potenciál vzájomne pôsobiť s liekmi, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A, čo môže viesť k zvýšeným koncentráciám iného lieku v sére (pozri časť 4.5). Ak sa duvelizib podáva súbežne s inými liekmi, je nutné skontrolovať súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC) týchto liekov, pokiaľ ide o odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s inhibítormi CYP3A4. Má sa predchádzať súbežnej liečbe duvelizibom a citlivými substrátmi CYP3A a podľa možnosti sa majú použiť alternatívne lieky, ktoré sú menej citlivé na inhibíciu CYP3A4.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na farmakokinetiku duvelizibu

Silné a stredne silné induktory CYP3A4

Súbežné podávanie silného induktora CYP3A, rifampicínu, v dávke 600 mg raz denne počas 7 dní s jednorazovou perorálnou dávkou 25 mg duvelizibu u zdravých dospelých ($n = 13$) znížilo c_{\max} duvelizibu o 66 % a AUC o 82 %. Súbežné podávanie so silným induktorom CYP3A znižuje plochu pod krivkou (AUC) duvelizibu (pozri časť 5.2), čo môže znížiť účinnosť duvelizibu. Má sa predchádzať súbežnému podávaniu duvelizibu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. apalutamid, karbamezepín, enzalutamid, mitotán, fenytoín, rifampicín, ľubovník bodkovaný).

Súbežné podávanie etravirinu, stredne silného induktora CYP3A, v dávke 200 mg dvakrát denne počas 10 dní s jednorazovou perorálnou dávkou 25 mg duvelizibu u zdravých dospelých ($n = 20$) znížilo c_{\max} duvelizibu o 16 % a AUC o 35 %. Súbežné podávanie duvelizibu so stredne silnými induktormi CYP3A znižuje AUC duvelizibu na menej než 1,5-násobok a zníženie dávky sa neodporúča. Príklady stredne silných induktorov CYP3A4 zahŕňajú bosentán, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidón. Ak je nevyhnutné použiť stredne silný induktor CYP3A4, pacient sa má dôkladne sledovať z hľadiska potenciálnej nedostatočnej účinnosti. Príklady: bosentán, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidón.

Silné a stredne silné inhibítory CYP3A

Súbežné podávanie ketokonazolu, silného inhibítora CYP3A, (v dávke 200 mg dvakrát denne (BID) počas 5 dní) s jednorazovou perorálnou dávkou 10 mg duvelizibu u zdravých dospelých ($n = 16$) zvýšilo c_{\max} duvelizibu 1,7-násobne a AUC 4-násobne. V dôsledku časovo závislej autoinhibície CYP3A4 je citlivosť duvelizibu na stredne silné a silné inhibítory CYP3A4 znížená v podmienkach rovnovážneho stavu. Na základe fyziologicky založeného farmakokinetického (physiologically-based pharmacokinetic, PBPK) modelovania a simulovania sa zvýšenie expozície duvelizibu odhaduje na ~1,6-násobok v rovnovážnom stave u pacientov s rakovinou, keď súbežne užívali silné inhibítory CYP3A4, ako je ketokonazol a itrakonazol.

Dávka duvelizibu sa má znížiť na 15 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne so silným inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.2) (napr. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, klaritromycín, telitromycín, itrakonazol, nefazodón, kobicistát, vorikonazol a posakonazol a grapefruitová šťava).

PBPK modelovanie a simulácia neposkytli odhad žiadneho klinicky významného účinku na expozície duvelizibu pri súbežnom podávaní stredne silných inhibítormi CYP3A4. Zníženie dávky duvelizibu nie je potrebné pri súbežnom podávaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.2) (napr. aprepitant, ciprofloxacín, konivaptán, krizotinib, cyklosporín, diltiazem, dronedarón, erytromycín, flukonazol, fluvoxamín, imatinib, tofizopam, verapamil).

Účinok duvelizibu na farmakokinetiku iných liekov

Substráty CYP3A4

Súbežné podávanie opakovaných dávok duvelizibu 25 mg dvakrát denne počas 5 dní s jednorazovou perorálnou dávkou 2 mg midazolamu, citlivého substrátu CYP3A4, u zdravých dospelých ($n = 14$) zvýšilo pri midazolame AUC 4,3-násobne a c_{\max} 2,2-násobne. PBPK simulácie u pacientov s rakovinou za podmienok rovnovážneho stavu preukázali, že c_{\max} a AUC midazolamu by sa zvýšili približne 2,5-násobne a ≥ 5 -násobne v uvedenom poradí. Má sa predchádzať súbežnému podávaniu midazolamu s duvelizibom.

Duvelizib a jeho hlavný metabolit IPI-656 sú silné inhibítory CYP3A4. Zníženie dávky substrátu CYP3A4 sa má zvážiť vtedy, keď sa podáva súbežne s duvelizibom, najmä v prípade liekov s úzkym terapeutickým indexom. Pacienti majú byť sledovaní z hľadiska prejavov toxicity súbežne podávaného citlivého substrátu CYP3A. Príklady citlivých substrátov zahŕňajú: alfentanil, avanafil, buspirón, konivaptán, darifenacín, darunavir, ebastín, everolimus, ibrutinib, lomitapid, lovastatín, midazolam, naloxegol, nisoldipín, sachinavir, simvastatín, sirolimus, takrolimus, tipranavir, triazolam, vardenafil,

budezonid, dasatinib, dronedarón, eletriptán, eplerenón, felodipín, indinavir, lurazidón, maravirok, kvetiapín, sildenafil, tikagrelor, tolvaptán. Príklady stredne citlivých substrátov zahŕňajú: alprazolam, aprepitant, atorvastatín, kolchicín, eliglustát, pimozid, rilpivirín, rivaroxabán, tadalafil. Tento zoznam nie je úplný a slúži len ako odporúčanie. Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.4) sa nachádzajú v SPC týchto liekov.

Hormonálna antikoncepcia

V súčasnosti nie je známe, či duvelizib znižuje účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Ženy, ktoré užívajú hormonálnu antikoncepciu, majú preto byť poučené o tom, aby používali bariérovú metódu ako druhú formu antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Inhibítory protónovej pumpy

Analýza populačnej farmakokinetiky (Population Pharmacokinetic, POPPK) ukázala, že inhibítory protónovej pumpy (PPI) nemajú vplyv na expozíciu lieku Copiktra. PPI sa môžu podávať súbežne s duvelizibom

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití duvelizibu u gravidných žien. V štúdiách na zvieratách sa v klinicky relevantných expozíciách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky, pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Copiktra počas tehotenstva.

Dojčenie

Nie je známe, či sa duvelizib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené deti nie je možné vylúčiť. Počas liečby liekom Copiktra a aspoň jeden mesiac po poslednej dávke sa má dojčenie prerušiť.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku duvelizibu na fertilitu u ľudí. U potkanov, nie však u opíc, sa pozorovali účinky na semenníky.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Copiktra nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (incidencia $\geq 20\%$) sú hnačka alebo kolitída, neutropénia, vyrážka, únava, pyrexia, kašeľ, nauzea, infekcia horných dýchacích ciest, pneumónia, muskuloskeletálna bolesť a anémia.

Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie boli pneumónia, kolitída a hnačka.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené preduvelizib sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 2. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie na liek hlásené u pacientov s hematologickými malignitami užívajúcich duvelizib (n = 442)

Trieda orgánových systémov/preferovaný výraz alebo nežiaduca reakcia	Všetky stupne	3. stupeň alebo vyšší
Infekcie a nákazy		
Infekcia dolných dýchacích ciest ¹	Veľmi časté	Časté
Sepsa	Časté	Časté
Infekcia horných dýchacích ciest ¹	Veľmi časté	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Neutropénia ¹	Veľmi časté	Veľmi časté
Anémia ¹	Veľmi časté	Veľmi časté
Trombocytopenia ¹	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy		
Znížená chuť do jedla	Veľmi časté	Menej časté
Poruchy nervového systému		
Bolesť hlavy ¹	Veľmi časté	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Dyspnoe ¹	Veľmi časté	Časté
Pneumonitída ²	Časté	Časté
Kašeľ ¹	Veľmi časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Hnačka/kolitída ³	Veľmi časté	Veľmi časté
Nauzea ¹	Veľmi časté	Menej časté
Vracanie	Veľmi časté	Časté
Abdominálna bolesť ¹	Veľmi časté	Časté
Zápcha	Veľmi časté	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Vyrážka ⁴	Veľmi časté	Časté
Svrbenie ¹	Časté	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Muskuloskeletálna bolesť ¹	Veľmi časté	Časté
Bolesť kĺbov	Veľmi časté	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Pyrexia	Veľmi časté	Časté
Únava ¹	Veľmi časté	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Zvýšená hladina lipázy	Časté	Časté
Zvýšené hladiny transamináz ⁵	Veľmi časté	Časté

¹ Skupinový výraz pre reakcie s viacerými preferovanými výrazmi

² Pneumonitída zahŕňa preferované výrazy: pneumonitída, intersticiálna choroba pľúc, infiltrácia pľúc

³ Hnačka alebo kolitída zahŕňa preferované výrazy: kolitída, enterokolitída, mikroskopická kolitída, ulcerózna kolitída, hnačka, hemoragická hnačka

⁴ Vyrážka zahŕňa preferované výrazy: dermatitída (vrátane alergickej, exfoliatívnej, perivaskulárnej), erytém (vrátane multiformného), vyrážka (vrátane exfoliatívnej, erytematóznej, folikulárnej, generalizovanej, makulopapulóznej, pruritickej, pustulárnej), toxická epidermálna nekrolýza a toxická kožná erupcia, lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami, lieková erupcia, Stevensov-Johnsonov syndróm.

⁵ Elevácia transamináz zahŕňa preferované výrazy: zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšené hladiny transaminázy, hypertransaminazémia, hepatocelulárne poškodenie, hepatotoxicita
Poznámka: Vysadenie dávok na > 42 dní v dôsledku toxicity súvisiacej s liečbou bude viesť k trvalému ukončeniu liečby.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

Najčastejšie závažné infekcie zahŕňali pneumóniu, sepsu a infekcie dolných dýchacích ciest. Medián času do nástupu infekcie akéhokoľvek stupňa bol 3 mesiace (rozsah: 1 deň až 32 mesiacov), pričom 75 % prípadov sa vyskytlo v priebehu 6 mesiacov. Pred začatím podávania duvelizibu sa majú infekcie vyliečiť. Pacienti majú byť poučení o tom, aby hlásili nové alebo zhoršujúce sa prejavy a príznaky infekcie.

Odporúčané postupy na liečbu infekcií pozri v časti 4.2 (tabuľka 1) a 4.4.

Hnačka a kolitída

Medián času do nástupu hnačky alebo kolitídy akéhokoľvek stupňa bol 4 mesiace (rozsah: 1 deň až 33 mesiacov), pričom 75 % prípadov sa vyskytlo v priebehu 8 mesiacov. Medián trvania udalosti bol 0,5 mesiaca (rozsah: 1 deň až 29 mesiacov; 75. percentil: 1 mesiac). Pacienti majú byť poučení o tom, aby hlásili nové alebo zhoršujúce sa prípady hnačky.

Neinfekčná pneumonitída

Medián času do nástupu pneumonitídy akéhokoľvek stupňa bol 4 mesiace (rozsah: 9 dní až 27 mesiacov), pričom 75 % prípadov sa vyskytlo do 9 mesiacov. Medián trvania udalosti bol 1 mesiac, pričom 75 % prípadov odznelo do 2 mesiacov.

Duvelizib sa má vysadiť u pacientov, u ktorých sa pri rádiologickom vyšetrení objavujú nové alebo progresívne pulmonárne prejavy a príznaky, ako sú kašeľ, dyspnoe, hypoxia, intersticiálne infiltráty alebo znížená saturácia kyslíkom o viac než 5 %, a ktorí sú hodnotení na potvrdenie etiológie. Ak je pneumonitída infekčná, pacientom sa smie duvelizib opätovne podať v predchádzajúcej dávke, len čo infekcia, pulmonárne prejavy a príznaky odznejú.

Závažné kožné reakcie

Medián času do nástupu kožnej reakcie akéhokoľvek stupňa bol 3 mesiace (rozsah: 1 deň až 29 mesiacov, 75. percentil: 6 mesiacov) s mediánom trvania udalosti 1 mesiac (rozsah: 1 deň až 37 mesiacov, 75. percentil: 2 mesiace). Závažné kožné reakcie zahŕňajú vyrážku, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) a liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akéhokoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Ak dôjde k predávkovaniu, u pacienta sa musia sledovať príznaky toxicity (pozri časť 4.8). V prípade predávkovania sa majú zabezpečiť všeobecné podporné opatrenia a liečba. U pacienta sa majú sledovať prejavy a príznaky, laboratórne parametre a vitálne funkcie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory fosfatidylinozitol-3-kinázy (PI3K), ATC kód: L01EM04

Mechanizmus účinku

Duvelizib je duálny inhibítor fosfatidylinozitol-3-kinázy p110 δ (PI3K- δ) a PI3K- γ . Inhibícia PI3K- δ priamo znižuje proliferáciu a prežitie malígných B-bunkových línii a primárnych CLL nádorových buniek, zatiaľ čo inhibícia PI3K- γ znižuje aktivitu CD4+ T buniek a makrofágov v mikroprostredí

nádoru na podporu malígných B-buniek. Pri dávke 25 mg dvakrát denne nemusia byť plazmatické koncentrácie duvelizibu dostatočne vysoké, aby spôsobili nepretržitú inhibíciu PI3K- γ , a prínos inhibície PI3K- γ k účinnosti môže byť limitovaný.

Elektrofyziológia srdca

Účinnosť opakovaných dávok duvelizibu 25 a 75 mg dvakrát denne na korigovaný interval QT (QTc) bola hodnotená u pacientov s predtým liečenými hematologickými malignitami. Nepozorovali sa zvýšenia intervalu QTc o > 20 ms.

Klinická účinnosť pri relapsujúcej alebo refraktérnej CLL/SLL

IPI-145-07

V randomizovanom, multicentrovom, otvorenom skúšaní (skúšanie IPI-145-07) sa duvelizib porovnával s ofatumumabom u 319 dospelých pacientov s CLL (n = 312) alebo SLL (n = 7) po najmenej jednej predchádzajúcej liečbe. Pacienti neboli vhodní na liečbu režimom analógami na báze purínov [podľa usmernení National Comprehensive Cancer Network (Národnej komplexnej siete pre rakovinu) alebo (Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu)] vrátane relapsu \leq 36 mesiacov od režimu chemoimunoterapie na báze purínov alebo relapsu \leq 24 mesiacov od režimu monoterapie na báze purínov. Pacienti, ktorí predtým dostávali inhibítory BTK alebo PI3K boli zo skúšania vylúčení. Žiadny zo zúčastnených pacientov nedostával predtým liečbu inhibítorom BCL-2.

Skúšanie randomizovalo pacientov v pomere 1:1. V skupine dostávali buď duvelizib v dávke 25 mg dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity, alebo ofatumumab počas 7 cyklov. Ofatumumab bol podávaný intravenózne v úvodnej dávke 300 mg, po ktorej bola o týždeň neskôr podaná dávka 2 000 mg raz za týždeň spolu v 7 dávkach, a potom 2 000 mg raz za 4 týždne v 4 ďalších dávkach. Liečba ofatumumabom nebola nad rámec 7 cyklov povolená a žiadny z pacientov nedostal viac než 7 cyklov ofatumumabu.

V celkovej populácii skúšania (160 randomizovaných do skupiny s duvelizibom, 159 do skupiny s ofatumumabom) bol medián veku pacienta 69 rokov (rozsah: 39 až 90 rokov), pričom 68 % pacientov bolo starších ako 65 rokov, 60 % bolo mužov a 92 % malo podľa Eastern Cooperative Oncology Group (Východnej spolupracujúcej onkologickej skupiny, ECOG) výkonnostný stav 0 alebo 1. 61 % pacientov malo Rai štádium \geq I a 39 % malo štádium podľa Bineta \geq B. Percentuálny podiel pacientov s nemutovanou IGHV (Ig ťažký reťazec V-111) bol 71 %. Tridsaťosem percent (38 %) dostalo 1 predchádzajúcu líniu liečby a 62 % dostalo 2 alebo viac predchádzajúcich línií liečby. Deväťdesiatštyri percent (94 %) pacientov dostalo predchádzajúcu alkylačnú liečbu, pričom 38 % pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu bendamustínom; 80 % pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu rituximabom. 60 % v skupine s duvelizibom a 71 % v skupine s ofatumumabom dostalo predchádzajúcu liečbu purínovým analógom (ale neboli refraktérni, ako definuje IwCCLL). Na začiatku skúšania malo 46 % pacientov minimálne jeden nádor \geq 5 cm, 24 % pacientov malo zdokumentovanú deléciu 17p, 32 % pacientov malo zdokumentovanú deléciu 17p a/alebo mutáciu *TP53* a 23 % malo zdokumentovanú deléciu 11q. Medián času od počiatkovej diagnózy bol 7 rokov (rozsah: 0,3 až 34,7 roka). Medián času od posledného relapsu/refraktérnej diagnózy bol 2,4 mesiaca (rozsah: 0,2 až 80,2 mesiaca). Medián času od poslednej systémovej liečby bol 19,5 mesiaca (rozsah: 0,5 až 148,8 mesiaca).

Počas randomizovanej liečby bol medián trvania expozície duvelizibu 12 mesiacov (rozsah: 0,2 až 37), pričom 72 % pacientov dostávalo duvelizib aspoň 6 mesiacov a 49 % pacientov dostávalo duvelizib aspoň 12 mesiacov. Medián trvania expozície ofatumumabu bol 5 mesiacov (rozsah: < 0,1 až 6).

Schválenie lieku Copiktra je založené na analýze účinnosti a bezpečnosti u pacientov s aspoň 2 predchádzajúcimi líniami liečby, keď sa pomer prínosu a rizika v tejto populácii s intenzívnou predchádzajúcou liečbou javil väčší v porovnaní s celkovou populáciou v skúšaní.

V tejto podskupine pacientov s aspoň 2 predchádzajúcimi líniami liečby (95 randomizovaných do skupiny s duvelizibom, 101 do skupiny s ofatumumabom) bol medián veku pacientov 69 rokov

(rozsah: 40 až 90 rokov), pričom 70 % pacientov bolo starších ako 65 rokov, 59 % bolo mužov a 88 % malo stav výkonnosti podľa ECOG rovný 0 alebo 1. 62 % pacientov malo štádium podľa Raia \geq I a 38 % malo štádium podľa Bineta \geq B. Percentuálny podiel pacientov s nemutovanou IGHV (Ig ťažký reťazec V-111) bol 69 %. Štyridsaťšesť percent (46 %) dostávalo 2 predchádzajúce línie liečby a 54 % dostávalo 3 alebo viac predchádzajúcich línií liečby. Deväťdesiatšesť percent (96 %) pacientov dostávalo predchádzajúcu alkylačnú liečbu, pričom 51 % pacientov dostávalo predchádzajúcu liečbu bendamustínom; 86 % pacientov dostávalo predchádzajúcu liečbu rituximabom. 70 % v skupine s duvelizibom a 77 % v skupine s ofatumumabom dostávalo predchádzajúcu liečbu purínovým analógom (ale neboli refraktérni, ako definuje IwCLL). Na začiatku skúšania malo 52 % pacientov minimálne jeden nádor \geq 5 cm, 22 % pacientov malo zdokumentovanú deléciu 17p, 31 % pacientov malo zdokumentovanú deléciu 17p a/alebo mutáciu *TP53* a 27 % malo zdokumentovanú deléciu 11q. Medián času od počítačnej diagnózy bol 8 rokov (rozsah: 0,9 až 34,7 roka). Medián času od posledného relapsu/refraktérnej diagnózy bol 2,6 mesiaca (rozsah: 0,2 až 69 mesiaca). Medián času od poslednej systémovej liečby bol 15,5 mesiaca (rozsah: 0,5 až 107,2 mesiaca).

Počas randomizovanej liečby bol medián trvania expozície duvelizibu 13 mesiacov (rozsah: 0,2 až 37), pričom 80 % pacientov dostávalo duvelizib aspoň 6 mesiacov a 52 % pacientov dostávalo duvelizib aspoň 12 mesiacov. Medián trvania expozície ofatumumabu bol 5 mesiacov (rozsah: < 0,1 až 6).

Účinnosť bola založená na primárnom cieľovom ukazovateli prežitia bez progresie (progression-free survival, PFS) podľa hodnotenia nezávislej hodnotiacej komisie (Independent Review Committee, IRC). Pacienti v oboch skupinách boli po prerušení randomizovanej liečby naďalej sledovaní z hľadiska progresie ochorenia, až kým sa nezačala následná protirakovinová liečba. Ďalšie opatrenia v oblasti účinnosti zahŕňali celkovú mieru odpovede. Cieľové ukazovatele účinnosti týkajúce sa celkovej miery odpovede a celkového prežitia boli navrhnuté ako kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti a mali sa overiť postupne, len ak bol primárny cieľový ukazovateľ PFS významný.

Výsledky sú uvedené v tabuľke 3 a na obrázku 1 pre podskupinu pacientov aspoň s dvoma predchádzajúcimi liečbami.

Tabuľka 3: Účinnosť pri CLL po aspoň dvoch predchádzajúcich liečbach (IPI-145-07)

Výsledok	Duvelizib n = 95	Ofatumumab n = 101
PFS podľa IRC		
Medián PFS (95 % IS) v mesiacoch ^a	16,4 (12,0; 20,5)	9,1 (7,9; 10,7)
Pomer rizika (95 % IS), ^b Duvelizib/ofatumumab	0,4 (0,27; 0,59)	
Hodnota p	< 0,0001	
Miera odpovede podľa IRC		
ORR, n (%) ^c (95 % IS)	75 (78,9) (70,7; 87,1)	39 (38,6) (29,1; 48,1)
CR, n (%)	0	0
PR, n (%)	75 (78,9)	39 (38,6)
Hodnota p	< 0,0001	
Celkové prežitie (OS^d)		
Medián OS (95 % IS) v mesiacoch ^a	45,2 (35,9; 59,7)	46,9 (33,3; 75,0)
Pomer rizika (95 % IS), ^b Duvelizib/ofatumumab	1,1 (0,7; 1,6)	
Hodnota p	0,6065	

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; CR = úplná odpoveď; IRC = nezávislá hodnotiacia komisia; PFS = prežitie bez progresie; PR = čiastočná odpoveď

^a Odhad podľa Kaplanovej-Meierovej metódy

^b Stratifikovaný Coxov model proporcionálneho rizika s použitím randomizačnej vrstvy, ako sa používa na randomizáciu

^c Kritériá odpovede podľa IWCLL alebo revidované kritériá odpovede podľa IWG, s úpravou pre lymfocytózu súvisiacu s liečbou

^d Analýza OS zahŕňa údaje od osôb, ktoré v štúdiu dostávali ofatumumab a v rozšírenej štúdiu následne dostávali duvelizib na základe analýzy populácie so zámerom liečiť (intent-to-treat). Osoby v oboch skupinách boli po prerušení randomizovanej liečby naďalej sledovaní z hľadiska OS, a to bez ohľadu na nasledujúcu liečbu, ktorú dostávali. OS bolo aktualizované podľa konečnej analýzy so všetkými účastníkmi mimo štúdie.

Tabuľka 4: Súhrn PFS a miery odpovede pri liečbe podskupín u pacientov s aspoň dvomi predchádzajúcimi liečbami – (IPI-145-07)

Výsledok podľa IRC	Duvelizib	Ofatumumab
Delécia 17p/mutácia TP53	n = 29	n = 30
Medián PFS (95 % IS) v mesiacoch ^a	12,8 (8,9; 22,1)	8,7 (5,3; 12,6)
Pomer rizika (95 % IS), ^b Duvelizib/ofatumumab	0,36 (0,18; 0,72)	
ORR, (95 % IS) ^c	72,4 (56,1; 88,7)	36,7 (19,4; 53,9)
Vek ≥ 65	n = 68	n = 69
Medián PFS (95 % IS) v mesiacoch ^a	16,4 (10,4; 24,0)	9,2 (8,7; 10,8)
Pomer rizika (95 % IS), ^b Duvelizib/ofatumumab	0,38 (0,24; 0,61)	
ORR, (95 % IS) ^c	77,9 (68,1; 87,8)	39,1 (27,6; 50,6)
Nemutovaná IGHV	n = 65	n = 70
Medián PFS (95 % IS) v mesiacoch ^a	17,4 (12,0; 24,0)	9,0 (7,3; 10,7)
Pomer rizika (95 % IS), ^b Duvelizib/ofatumumab	0,27 (0,17; 0,45)	
ORR, (95 % IS) ^c	86,2 (77,8; 94,6)	40 (28,5; 51,5)

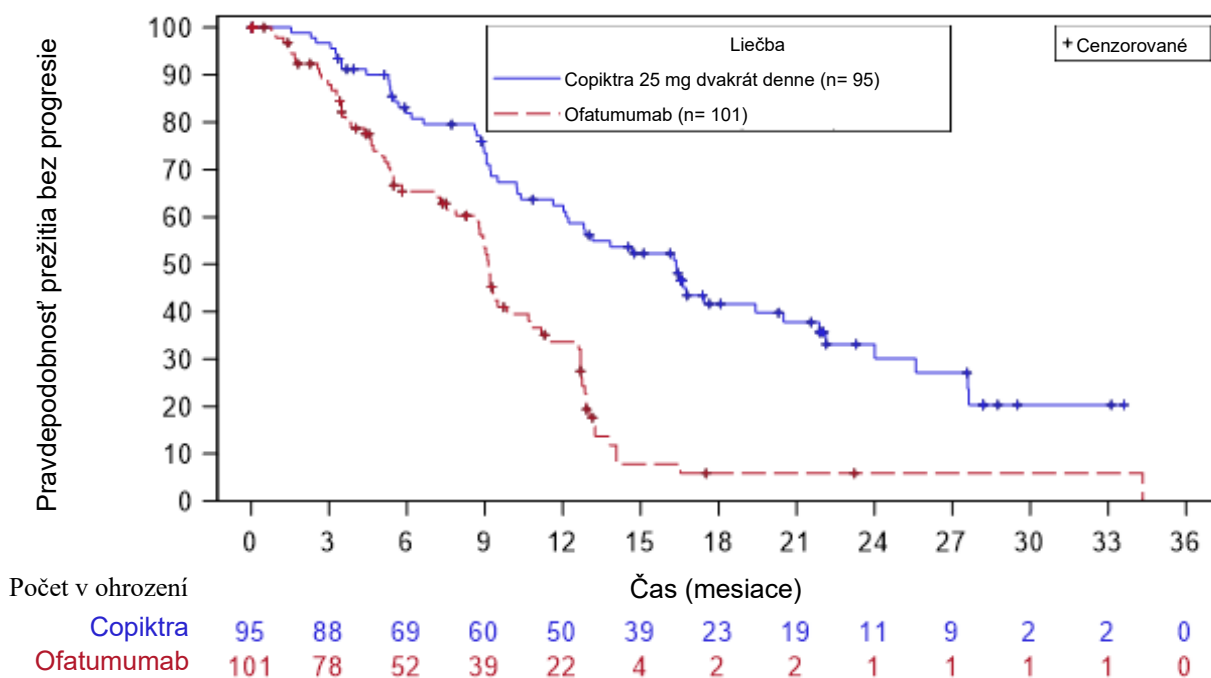
Skratky: IS = interval spoľahlivosti; IRC = nezávislá hodnotiacia komisia; PFS = prežitie bez progresie

^a Odhad podľa Kaplanovej-Meierovej metódy

^b Coxov model proporcionálneho rizika

^c Kritériá odpovede podľa IWCLL alebo revidované kritériá odpovede podľa IWG, s úpravou pre lymfocytózu súvisiacu s liečbou

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka PFS podľa IRC u pacientov s aspoň dvoma predchádzajúcimi liečbami (IPI-145-07)



Klinická účinnosť pri relapsujúcom alebo refraktérnom folikulovom lymfóme (FL)

IPI-145-06

Účinnosť duvelizibu u pacientov s predtým liečeným FL je založená na jednoskupinovom, multicentrovom skúšaní (skúšanie IPI-145-06). V tomto skúšaní bol duvelizib v dávke 25 mg dvakrát denne podávaný 129 pacientom s indolentným B-bunkovým non-Hodgkinovým lymfómom (iNHL vrátane: FL, n = 83; SLL, n = 28; a lymfómom marginálnej zóny [MZL], n = 18), ktorí boli refraktérni na rituximab a buď na chemoterapiu alebo rádioimunoterapiu. Refraktérne ochorenie bolo definované ako menšia než čiastočná remisia alebo relaps do 6 mesiacov po podaní poslednej dávky. Zo skúšania boli vylúčení pacienti s FL stupňa 3b, s veľkobunkovou transformáciou, predchádzajúcim alogenickým transplantátom a predchádzajúcou expozíciou inhibítora P13K alebo inhibítora Brutonovej tyrozinkinázy.

Medián veku bol 65 rokov (rozsah: 30 až 90 rokov), pričom 50 % osôb malo viac ako 65 rokov a 14 % osôb bolo vo veku 75 rokov alebo starších, 68 % boli muži a 40 % malo na začiatku skúšania veľkú nádorovú masu (cieľová lézia ≥ 5 cm). Pacienti mali medián 3 predchádzajúcich línií liečby (rozsah: 1 až 18), pričom 96 % pacientov bolo refraktérnych na poslednú liečbu a 77 % pacientov bolo refraktérnych na 2 alebo viac predchádzajúcich línií liečby. Deväťdesiatosem percent (98 %) pacientov bolo refraktérnych na rituximab a 91 % bolo refraktérnych alkylačné liečivá. Väčšina pacientov (približne 75 %) mala skúsenosti s včasným relapsom [žiadna odpoveď na liečbu alebo progresívne ochorenie (progressive disease, PD), alebo čas do ďalšej liečby kratší než 2 roky] po prvom režime liečby. Medián času od počiatkovej diagnózy bol 4,5 roka (rozsah 4 mesiace až 27 rokov). Väčšina pacientov (95 %) mala stav výkonnosti podľa ECOG rovný 0 alebo 1.

Medián trvania expozície duvelizibu bol 7 mesiacov (rozsah: 0,4 až 45,5), pričom 53 % pacientov dostávalo duvelizib aspoň 6 mesiacov a 26 % pacientov dostávalo duvelizib aspoň 12 mesiacov.

Účinnosť bola založená na primárnom cieľovom ukazovateli celkovej miery odpovede. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali prežitie bez progresie, trvanie odpovede podľa hodnotenia IRC a celkové prežitie (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Účinnosť u pacientov s aspoň dvoma predchádzajúcimi liečbami, relapsujúcim alebo refraktérnym FL (IPI-145-06)

Cieľový ukazovateľ	
Folikulový lymfóm	n = 73
ORR, n (%) ^a	29 (40)
95 % CI	(31, 54)
CR, n (%)	0
PR, n (%)	29 (40)
Trvanie odpovede	
Rozsah, mesiace	0,0 ⁺ až 41,9
Medián DOR (95 % IS) v mesiacoch ^b	10,01 (6,3, NE)

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; CR = úplná odpoveď; IRC = nezávislá hodnotiacia komisia; ORR = celková miera odpovede; PR = čiastočná odpoveď

^a Podľa IRC v súlade s revidovanými kritériami medzinárodnej pracovnej skupiny

^a Odhad podľa Kaplanovej-Meierovej metódy

⁺ Označuje cenzorovanú hodnotu

Starší pacienti

Klinické skúšania duvelizibu zahŕňali 270 pacientov (61 %), ktorí boli vo veku 65 rokov a starší, a 104 pacientov (24 %), ktorí boli vo veku 75 rokov a starší. Medzi pacientmi mladšími ako 65 rokov a pacientmi vo veku 65 rokov a staršími neboli pozorované žiadne veľké rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti. U starších pacientov (vo veku \geq 65 rokov) sa nevyžaduje žiadna osobitná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s duvelizibom v liečbe malignít zreých B-buniek vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie od narodenia do menej ako 18 rokov (informácie o použití v pediatrickej populácii pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozícia duvelizibu sa zvýšila úmerne s dávkou v rámci rozsahu dávky od 8 mg do 75 mg (0,3-násobok až 3-násobok odporúčanej dávky) po jednorazovej dávke. Proporcionalita dávky nebola po opakovaných dávkach stanovená.

V rovnovážnom stave po podaní 25 mg duvelizibu pacientom dvakrát denne bol geometrický priemer (CV %) maximálnej koncentrácie (c_{max}) 1,5 (64 %) $\mu\text{g/ml}$ a hodnota AUC bola 7,9 (77 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť 25 mg duvelizibu po jednorazovej perorálnej dávke u zdravých dobrovoľníkov bola 42 %. Medián času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie (t_{max}) bol u pacientov pozorovaný v rozmedzí 1 až 2 hodín.

Vplyv jedla

Duvelizib sa môže podávať bez ohľadu na jedlo. Po podaní jednorazovej dávky duvelizibu s jedlom s vysokým obsahom tukov (tuk predstavoval približne 50 % celkového kalorického obsahu jedla) sa c_{max} znížila o približne 37 % a AUC sa znížila približne o 6 % v porovnaní s užívaním nalačno.

Distribúcia

Väzba duvelizibu na bielkoviny je väčšia než 95 %. Priemerný pomer koncentrácie v krvi/plazme bol 0,5. Geometrický priemer (CV %) zdanlivého distribučného objemu v rovnovážnom stave (V_{ss}/F) je 28,5 l (62 %).

Biotransformácia

Duvelizib sa primárne metabolizuje cytochrómom P450 CYP3A4. Hlavným metabolitom je IPI-656, ktorý je farmakologicky neaktívny pri klinicky pozorovaných hladinách expozície.

Eliminácia

Geometrický priemer (CV %) zdanlivého systémového klírensu v rovnovážnom stave je 4,2 l/h. (56 %) u pacientov s lymfómom alebo leukémiou. Geometrický priemer (CV %) eliminačného polčasu duvelizibu je 4,7 hodiny (57 %) počas 0 až 8 hodín po dávke.

Vylučovanie

Po podaní jednorazovej 25 mg perorálnej dávky rádioaktívne označeného duvelizibu sa 79 % rádioaktivity vylúčilo v stolici (11 % v nezmenenej podobe) a 14 % sa vylúčilo v moči (1 % v nezmenenej podobe). Tieto údaje boli zistené u zdravých osôb.

Štúdie liekových interakcií *in vitro*

Duvelizib je substrát P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (breast cancer-resistant protein, BCRP). Duvelizib sa po perorálnej dávke vo vysokej miere absorbuje, a preto sa žiadny klinicky relevantný účinok inhibítorov P-gp a BCRP neočakáva.

Štúdie *in vitro* kombinované s farmakokinetickými (PK) údajmi *in vivo* u ľudí naznačovali, že klinicky relevantné liekové interakcie duvelizibu a jeho hlavného metabolitu IPI-656 so substrátmi OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP alebo P-gp nie sú pravdepodobné. Z tohto dôvodu sa štúdie interakcie s Pgp, BCRP a CYP2C8 nepovažujú za potrebné.

Duvelizib aj IPI-656 boli identifikované ako priame inhibítory CYP2C8 a CYP3A4, ako aj inhibítory CYP3A4 závislé od metabolizmu (pozri časť 4.5). Simulácie ukázali, že pri supratherapeutických dávkach môže byť duvelizib mierny inhibítor CYP2C8, čo pravdepodobne nepovedie ku klinicky relevantným interakciám.

Osobitné populácie

Vek (18 až 90 rokov), pohlavie, rasa, porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 23 až 80 ml/min), porucha funkcie pečene (trieda A, B alebo C podľa Childa-Pugha) a telesná hmotnosť (40 až 154 kg) nemali žiadny klinicky významný účinok na expozíciu duvelizibu.

Farmakokinetika duvelizibu bola veľmi variabilná u osôb so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene. Geometrický priemer duvelizibu AUC_{0-∞} u osôb s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene bol nižší (do 20 %) v porovnaní s expozíciou pozorovanou u zdravých osôb a predstavoval 89 %, 94 % a 81 % expozície pozorovanej u zdravých osôb nepovažuje sa za klinicky významný. Expozície u osôb so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie boli veľmi variabilné (CV % 46 – 67 %) a u týchto pacientov sa majú dôkladne sledovať nežiaduce udalosti (pozri časť 4.4).

Expozície zistené u pacientov s rakovinou boli približne 2-násobne vyššie ako expozície pozorované u zdravých osôb.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovaných dávkach u potkanov a makakoch dlhochvostých súviseli nežiaduce účinky najmä s očakávaným vystupňovaným farmakologickým účinkom vrátane nežiaducich účinkov na lymfatické tkanivá, kostnú dreň a hematologické parametre pri expozíciách voľnému duvelizibu pri 8- až 16-násobku, čo zodpovedá celkovému duvelizibu pri 2- až 11-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí (MRHD) 25 mg dvakrát denne.

Duvelizib nespôsobil genetické poškodenie v testoch *in vitro* ani *in vivo*.

V zisteniach o rozsahu dávky a pivotných štúdiách embryo-fetálnej vývinovej toxicity u potkanov a králikov duvelizib (voľná frakcia) indukoval embryo-fetálnu vývinovú toxicitu len pri expozíciách voľnej frakcie v plazme v rozsahu > 25-násobku dávky 25 mg dvakrát denne u človeka (MRHD), čo zodpovedá 4- až 5-násobku celkových plazmatických koncentrácií.

S duvelizibom sa neuskutočnili žiadne štúdie fertility. Histologické nálezy u samcov a samíc potkanov sa pozorovali v štúdiách toxicity po opakovanom podaní a zahŕňali semenníky (atrofia epitelu semenovodov, znížená hmotnosť, mäkké semenníky) a nadsemenníky (malá veľkosť, oligo/aspermia) u samcov a vaječníky (znížená hmotnosť) a maternicu (atrofia) u samíc.

S duvelizibom sa neuskutočnili štúdie karcinogenity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

koloidný oxid kremičitý
krospovidón
stearát horečnatý
mikrokryštalická celulóza

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E 171)
červený oxid železitý (E 172)

Čierna farba potlače

šelaková glazúra
čierny oxid železitý (E 172)
propylénglykol
hydroxid amónny

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Copiktra 15 mg tvrdé kapsuly

4 roky

Copiktra 25 mg tvrdé kapsuly

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Copiktra 15 mg tvrdé kapsuly

Detské bezpečnostné PVC/PE/PCTFE/hliníkové blistre.

Veľkosť balenia: Škatuľa na 28 dní obsahujúca 56 kapsúl (2 blistre, každý s 28 kapsulami).

Copiktra 25 mg tvrdé kapsuly

Detské bezpečnostné PVC/PE/PCTFE/hliníkové blistre.

Veľkosť balenia: Škatuľa na 28 dní obsahujúca 56 kapsúl (2 blistre, každý s 28 kapsulami).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1542/001

EU/1/21/1542/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. mája 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Millmount Healthcare Limited (s obchodným názvom PCI Pharma Services)
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Copiktra 15 mg tvrdé kapsuly
duvelizib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 15 mg duvelizibu (vo forme monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tvrdých kapsúl (2 blistre, každý s 28 kapsulami)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1542/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Copiktra 15 mg kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM PUZDRE BLISTRA

VONKAJŠIE PUZDRO

1. NÁZOV LIEKU

Copiktra 15 mg tvrdé kapsuly
duvelizib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 15 mg duvelizibu (vo forme monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

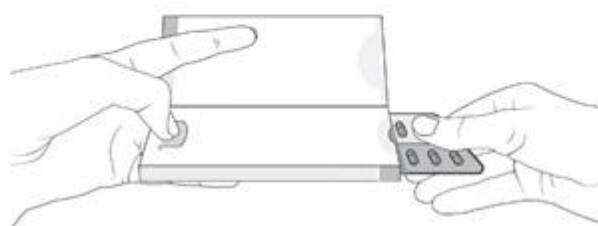
4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

1. Stlačte a podržte tu



POKYNY NA OTVORENIE

1. Nechtom palca jemne stlačte tlačidlo a podržte ho stlačené.
2. Vytiahnite kartu s liekmi.
3. Nájdite správnu dennú tabletu na blistri, vytlačte ju a užite ju.
4. Zatvorte zasunutím karty blistra do obalu.

2. Tu vytiahnuť

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1542/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Copiktra 15 mg tvrdé kapsuly
duvelizib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Secura Bio Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Copiktra 25 mg tvrdé kapsuly
duvelizib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 25 mg duvelizibu (vo forme monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tvrdých kapsúl (2 blistre, každý s 28 kapsulami)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1542/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Copiktra 25 mg kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM PUZDRE BLISTRA

VONKAJŠIE PUZDRO

1. NÁZOV LIEKU

Copiktra 25 mg tvrdé kapsuly
duvelizib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 25 mg duvelizibu (vo forme monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

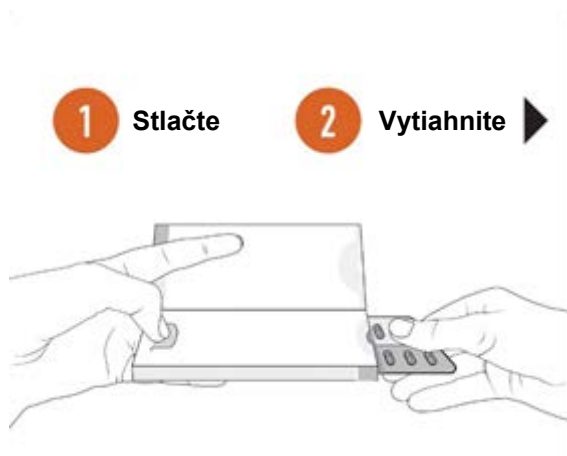
4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

1. Stlačte a podržte tu



POKYNY NA OTVORENIE

1. Nechtom palca jemne stlačte tlačidlo a podržte ho stlačené.
2. Vytiahnite kartu s liekmi.
3. Nájdite správnu dennú tabletu na blistri, vytlačte ju a užite ju.
4. Zatvorte zasunutím karty blistra do obalu.

2. Tu vytiahnuť

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1542/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Copiktra 25 mg tvrdé kapsuly
duvelizib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Secura Bio Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Copiktra 15 mg tvrdé kapsuly

Copiktra 25 mg tvrdé kapsuly
duvelizib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Copiktra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Copiktra
3. Ako užívať liek Copiktra
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Copiktra
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Copiktra a na čo sa používa

Copiktra je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo duvelizib. Pôsobí tak, že blokuje účinky enzýmov (typ bielkovín) potrebných na rast a prežitie B-lymfocytov (typ bielych krviniek). Tieto enzýmy sú v určitých rakovinových bielych krvinkách nadmerne aktívne a ich blokovaním môže Copiktra usmrtiť rakovinové B-lymfocyty a znížiť ich počet.

Copiktra sa používa na liečbu rakovín B-lymfocytov nazývaných

- chronická lymfocytová leukémia (alebo malobunkový lymfocytový lymfóm)
- folikulový lymfóm.

Pri týchto ochoreniach sa B-lymfocyty príliš rýchlo množia a majú príliš dlhú životnosť, čo spôsobuje, že ich je v krvi alebo lymfatických uzlinách príliš mnoho. Copiktra sa používa, ak pacienti dostali aspoň 2 iné predchádzajúce liečby, ktoré neúčinkovali alebo už neúčinkujú.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Copiktra

Neužívajte liek Copiktra

- ak ste alergický na duvelizib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste ničím istý, porozprávajte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať liek Copiktra.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Copiktra, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku,

- ak máte infekciu. Infekcia sa musí vyliečiť pred začatím užívania lieku Copiktra.

- ak máte črevné problémy
- ak máte problémy s pľúcami alebo s dýchaním

Infekcie

Infekcie sú počas liečby liekom Copiktra časté, môžu byť závažné a viesť k úmrtiu. Ak máte počas liečby liekom Copiktra horúčku, zimnicu alebo iné prejavy infekcie, hneď o tom informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Váš lekár vám počas užívania lieku Copiktra môže predpísať iný liek na prevenciu určitých typov infekcie.

Hnačka alebo zápalové ochorenie čriev

Hnačka alebo zápalové ochorenie čriev (kolitída) sú počas liečby liekom Copiktra časté, môžu byť závažné a viesť k úmrtiu. Ak máte novú alebo zhoršujúcu sa hnačku, pri vyprázdňovaní vylučujete hlien alebo krv alebo máte silnú bolesť brucha (v oblasti žalúdka), hneď o tom informujte svojho lekára alebo lekárnika. Váš lekár alebo lekárnik vám má predpísať lieky proti hnačke a minimálne raz za týždeň vás má vyšetriť. Ak je hnačka intenzívna alebo lieky proti hnačke neúčinkujú, možno budete musieť užívať steroidy.

Kožné reakcie

Copiktra môže spôsobovať vyrážky a iné kožné reakcie, ktoré môžu byť závažné a viesť k úmrtiu. Hneď informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak sa u vás počas liečby liekom Copiktra objaví nová alebo zhoršujúca sa kožná vyrážka alebo iné kožné reakcie vrátane:

- bolestivých raniiek alebo vredov na koži, perách alebo v ústach
- rozsiahlej vyrážky s pľuzgiermi alebo odlupujúcou sa kožou
- vyrážky so svrbením
- vyrážky s horúčkou.

Lekár vám môže na liečbu kožnej vyrážky alebo iných kožných reakcií predpísať lieky vrátane steroidov.

Zápalové ochorenia pľúc

Copiktra môže spôsobovať zápal pľúc, ktorý môže byť závažný a viesť k úmrtiu. Ak sa u vás objaví nový alebo sa zhorší už existujúci kašeľ alebo máte ťažkosti s dýchaním, informujte o tom svojho lekára alebo lekárnika. Ak máte ťažkosti s dýchaním, lekár môže vykonať testy na kontrolu funkcie pľúc. Ak sa u vás objaví zápal pľúc, ktorý nie je spôsobený infekciou, lekár vás môže liečiť steroidmi.

Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov

Copiktra môže spôsobiť výsledky krvných testov mimo normy týkajúcich sa pečene. Počas liečby liekom Copiktra bude váš lekár sledovať, či sa u vás neobjavia problémy s pečeňou. Ak sa u vás objavia príznaky problémov s pečeňou vrátane zožltnutia kože alebo bielok očí (žltacky), abdominálnej bolesti, tvorby modrín alebo intenzívnejšieho krvácania ako obvykle, hneď o tom informujte svojho lekára.

Krvný obraz

U pacientov liečených liekom Copiktra sa môže vyskytnúť nízky počet bielych krviniek (neutropénia) a zníženie počtu červených krviniek (anémia alebo málokrvnosť). Oba prípady môžu byť závažné. Lekár vám bude pravidelne kontrolovať krvný obraz. Ak máte horúčku alebo akékoľvek prejavy infekcie, ak sa cítite unavení, máte závrat alebo bolesti hlavy, hneď o tom informujte svojho lekára.

Ak máte počas liečby liekom Copiktra niektorý z vyššie uvedených závažných vedľajších účinkov, lekár môže vašu liečbu prerušiť, môže dávku lieku Copiktra zmeniť alebo liečbu liekom Copiktra ukončiť.

Deti a dospelí

Nepodávajte tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože sa liek v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky a Copiktra

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Dôvodom je skutočnosť, že Copiktra môže určitým spôsobom ovplyvni účinnosť iných liekov alebo iné lieky môžu mať vplyv na účinnosť lieku Copiktra.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov:

- **alfentanil, fentanyl, metadón, buprenorfin/naloxón**, lieky používané na zmiernenie bolesti
- **alfuzosín**, liek používaný na liečbu zväčšenej prostaty
- **amiodarón, bepridil, disopyramid, lidokaín, chinidín**, lieky používané na liečbu problémov so srdcom
- **amlodipín, diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín, verapamil**, lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku a problémov so srdcom
- **amprenavir, atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirín, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir**, lieky používané na liečbu infekcií HIV
- **aprepitant**, liek používaný na prevenciu vracania
- **boceprevir, telaprevir**, lieky používané na liečbu žltacky typu C
- **bosentan**, liek používaný na liečbu pľúcnej hypertenzie, teda ochorenia pľúc, ktoré spôsobuje ťažkosti s dýchaním
- **budezonid, flutikazón**, steroidy používané na liečbu sennej nádchy a astmy a **salmeterol** používaný na liečbu astmy
- **buspirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidém**, lieky používané na liečbu ochorenia nervového systému
- **karbamazepín, mefenytoín, fenytoín**, lieky používané na prevenciu záchvatov
- **cyklosporín, sirolimus, takrolimus**, lieky používané na prevenciu odmietnutia orgánu po transplantácii
- **ciprofloxacín, klaritromycín, erytromycín, nafcilín, telitromycín**, lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií
- **cisaprid**, liek používaný na zmiernenie určitých žalúdočných problémov
- **kolchicín**, liek používaný na liečbu dny
- **konivaptán**, liek na liečbu problémov so srdcom
- **dabigatrán, warfarín**, lieky používané na prevenciu krvných zrazenín
- **dasatinib, imatinib, nilotinib, paklitaxel, vinblastín, vinkristín**, lieky používané na liečbu rakoviny
- **dihydroergotamín, ergotamín**, lieky používané na liečbu migrenózneho bolesti hlavy
- **flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol**, lieky používané na liečbu plesňových infekcií
- **midazolam, triazolam**, pri perorálnom užití (cez ústa) sa používajú pri problémoch so zaspávaním alebo na zníženie úzkosti
- **modafinil**, liek používaný na liečbu nadmernej ospalosti
- **perorálne alebo implantované hormonálne antikoncepčné prostriedky**, používané na prevenciu tehotenstva
- **pimozid**, liek používaný na liečbu nezvyčajných myšlienok alebo pocitov
- **kvetiapín**, liek používaný na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy a ťažkej depresívnej poruchy
- **rifabutín, rifampicín**, lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy
- **sildenafil, tadalafil**, lieky používané na liečbu impotencie a pľúcnej hypertenzie, ochorenia pľúc, ktoré spôsobuje ťažkosti s dýchaním
- **„statíny“**, ako je **atorvastatín, lovastatín, simvastatín**, používané na zníženie hladiny cholesterolu
- **Pubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)**, rastlinný liek, ktorý sa používa na liečbu depresie a úzkosti
- **trazodón**, liek používaný na liečbu depresie

Copiktra a jedlo a nápoje

Vyhňte sa pitiu grapefruitovej šťavy. Grapefruitová šťava môže mať vplyv na účinok lieku Copiktra.

Gravidita

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Pred užitím lieku Copiktra sa má vykonať tehotenský test.

Má sa vyhnúť užívaniu lieku Copiktra počas gravidity.

Ak počas liečby liekom Copiktra otehotníte, čo najskôr to oznámte svojmu lekárovi.

Dojčenie

Nie je známe, či liek Copiktra prechádza do materského mlieka. Počas liečby liekom Copiktra a najmenej 1 mesiac po poslednej dávke nedojčíte.

Antikoncepcia

Počas liečby a najmenej 1 mesiac po užití poslednej dávky lieku Copiktra používajte účinné antikoncepčné metódy, ktoré zahŕňajú dve formy spoľahlivej antikoncepcie.

Antikoncepčné tablety

Nie je známe, či liek Copiktra znižuje účinnosť antikoncepčnej tablety. Ak počas liečby liekom Copiktra užívate antikoncepčné tablety, budete musieť tiež používať bariérovú metódu antikoncepcie (napr. kondómy). Poradte sa so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že Copiktra ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

3. Ako užívať liek Copiktra

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka lieku Copiktra je 25 mg užívaná perorálne (cez ústa) dvakrát denne. Váš lekár však môže dávku lieku Copiktra zmeniť alebo môže užívanie lieku Copiktra pozastaviť, ak sa u vás objavia určité vedľajšie účinky. Nemeňte svoju dávku ani neprestaňte užívať liek Copiktra bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom.

Kapsuly lieku Copiktra prehltnite celé.

Kapsuly neotvárajte, nelámate ani nežujte. Copiktra môžete užívať s jedlom alebo medzi jedlami. Ak máte problémy s prehĺtaním týchto kapsúl, obráťte sa na svojho lekára alebo ošetrovateľa.

Ak užijete viac lieku Copiktra, ako máte

Ak užijete príliš veľa lieku Copiktra, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo lekárnik, alebo navštívte najbližšiu nemocničnú pohotovosť. Vezmite so sebou liek a túto písomnú informáciu, aby ste lekára mohli ľahko informovať o lieku, ktorý ste užili.

Ak zabudnete užiť liek Copiktra

Dbajte na to, aby ste dávku lieku Copiktra nevynechali. Ak vynecháte dávku do menej než 6 hodín, zmeškanú dávku ihneď užite a ďalšiu dávku potom užite v obvyklom čase. Ak dávku vynecháte viac než 6 hodín, počkajte a ďalšiu dávku užite v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú kapsulu.

Ak prestanete užívať liek Copiktra

Neprestaňte užívať tento liek, ak vám to lekár nenariadil.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.

Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc:

- horúčka, zimnica alebo iné prejavy infekcie,
- nová alebo zhoršujúca sa hnačka, stolica s hlienom alebo krvou alebo silná bolesť brucha (v oblasti žalúdka),
- nová alebo zhoršujúca sa kožná vyrážka alebo kožné reakcie vrátane
 - bolestivých raniak alebo vredov na koži, perách alebo v ústach,
 - rozsiahlej vyrážky s pľuzgiermi alebo odlupujúcou sa kožou,
 - vyrážky so svrbením a/alebo horúčkou,
- nový kašeľ alebo zhoršenie kašľa alebo ťažkosti s dýchaním.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- infekcie horných a dolných dýchacích ciest, infekcia pľúc (pneumónia),
- zníženie počtu určitých bielych krviniek (neutropénia),
- zníženie počtu červených krviniek (anémia),
- zníženie počtu krviniek, ktoré sa podieľajú na zrážaní krvi (trombocytopenia),
- znížená chuť do jedla,
- bolesť hlavy,
- dýchavičnosť (dyspnoe),
- kašeľ,
- zápal čriev (kolitída), hnačka (vodnatá, riedka alebo mäkká stolica), vracanie, nevoľnosť, bolesť žalúdka,
- ťažkosti s vylučovaním stolice (zápcha),
- kožná vyrážka, niekedy s pľuzgiermi,
- bolesť svalov, kostí (muskuloskeletálna bolesť) a kĺbov (artralgia),
- horúčka,
- pocit únavy alebo slabosti,
- zvýšená hladina špecifických bielkovín v krvi, ktorá má vplyv na funkciu podžalúdkovej žľazy,
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov na základe krvných testov.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- infekcia sa môže rozšíriť do životne dôležitých orgánov a spôsobiť ich nedostatočné fungovanie (sepsa),
- zápalové ochorenie pľúc (pneumonitída, charakterizovaná kašľom a ťažkosťami s dýchaním).

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- závažné a prípadne smrteľné odlupovanie kože (toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, lieková vyrážka so zvýšeným počtom bielych krviniek (eozinofília) a príznaky postihujúce celé telo).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Copiktra

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v uvedenom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Copiktra obsahuje

- Liečivo je duvelizib. Každá tvrdá kapsula obsahuje 15 mg alebo 25 mg duvelizibu (vo forme monohydrátu).
- Ďalšie zložky sú:
Obsah kapsuly: koloidný oxid kremičitý, krosповidón, stearát horečnatý, mikrokryštalická celulóza.
Obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172).
Tlačiarenský čierny atrament: šelaková glazúra, čierny oxid železitý (E 172), propylénglykol, hydroxid amónny.

Ako vyzerá Copiktra a obsah balenia

Copiktra 15 mg tvrdé kapsuly

- Nepriehľadná ružová kapsula s čiernou potlačou „duv 15 mg“ na tele kapsuly.
- Veľkosť balenia: škatuľa na 28 dní obsahujúca 56 kapsúl (2 blistre, každý s 28 kapsulami).

Copiktra 25 mg tvrdé kapsuly

- Nepriehľadná kapsula s bielym až sivobielym telom a oranžovým vrchnákom s čiernou potlačou „duv 25 mg“ na tele kapsuly.
- Veľkosť balenia: škatuľa na 28 dní obsahujúca 56 kapsúl (2 blistre, každý s 28 kapsulami).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Írsko

Výrobca

Millmount Healthcare Limited (s obchodným názvom PCI Pharma Services)
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Írsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.