ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Copiktra 15 mg kapsułki twarde
Copiktra 25 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Copiktra 15 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 15 mg duwelisybu (jednowodnego).

Copiktra 25 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg duwelisybu (jednowodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych — patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Copiktra 15 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczyste, różowe, żelatynowe kapsułki twarde rozmiaru 2 z oznaczeniem „duv 15 mg” naniesionym czarnym tuszem. Wymiary: około 18 mm x 6 mm (długość x średnica).

Copiktra 25 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczyste, białe do prawie białych i pomarańczowe, żelatynowe kapsułki twarde rozmiaru 2 z oznaczeniem „duv 25 mg” naniesionym czarnym tuszem. Wymiary: około 18 mm x 6 mm (długość x średnica).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Copiktra do stosowania w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych z:

- nawrotową bądź oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii (patrz punkty 4.4 i 5.1);
- chłoniakiem grudkowym (FL) opornym na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Copiktra powinien prowadzić lekarz doświadczony w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 25 mg duwelisybu dwa razy na dobę. Cykl składa się z 28 dni. Leczenie należy kontynuować do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnego działania toksycznego.

Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki
Pacjentów należy poinstruować, że jeśli od pominięcia dawki upłynęło mniej niż 6 godzin, należy natychmiast przyjąć pominiętą dawkę, a kolejną przyjąć o zwykłej porze. Jeśli od pominięcia dawki upłynęło więcej niż 6 godzin, pacjentom należy zalecić odczekanie i przyjęcie kolejnej dawki o zwykłej porze.

Dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP3A4
W przypadku jednoczesnego podawania produktu leczniczego Copiktra z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem) dawkę należy zmniejszyć do 15 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5). W przypadku jednoczesnego podawania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. flukonazolem) nie jest konieczna zmiana dawki, ale należy dokładnie monitorować pacjentów pod kątem potencjalnych działań niepożądanych duwelisybu.

Dostosowanie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych
Postępowanie w przypadku działań toksycznych zebrano w tabeli 1 — obejmuje ono zmniejszenie dawki, wstrzymanie leczenia lub przerwanie leczenia produktem leczniczym Copiktra.

Tabela 1. Dostosowanie dawki produktu leczniczego Copiktra i postępowanie w przypadku działań toksycznych

Działanie toksyczne	**Stopień nasilenia działania niepożądanego**	**Zalecany sposób postępowania**
Działania niepożądane o charakterze niehematologicznym		
Zakażenia	Zakażenie stopnia 3 lub wyższego	• Wstrzymać leczenie produktem leczniczym Copiktra aż do ustąpienia • Wznowić leczenie z taką samą albo ze zmniejszoną dawką (25 mg albo 15 mg dwa razy na dobę)
	Kliniczne zakażenie CMV lub wiremia (dodatni test PCR lub antygenowy)	• Wstrzymać leczenie produktem leczniczym Copiktra aż do ustąpienia • Wznowić leczenie z taką samą albo ze zmniejszoną dawką (25 mg albo 15 mg dwa razy na dobę) • W przypadku wznowienia leczenia produktem leczniczym Copiktra monitorować pacjentów pod kątem reaktywacji zakażenia CMV (za pomocą testu PCR lub antygenowego) co najmniej raz w miesiącu. W badaniach klinicznych iNHL, FL (IPI-145-06) i CLL/SLL (IPI-145-07) wyniki w przypadku wznowienia leczenia z taką samą albo ze zmniejszoną dawką były porównywalne
	PJP	• W przypadku podejrzenia PJP wstrzymać leczenie produktem leczniczym Copiktra do momentu zakończenia badania pacjentów

Działanie toksyczne	**Stopień nasilenia działania niepożądanego**	**Zalecany sposób postępowania**
		• W przypadku potwierdzenia PJP przerwać leczenie produktem leczniczym Copiktra
Niezakaźna biegunka lub zapalenie jelita grubego	Łagodna lub umiarkowana biegunka (stopień 1–2, do 6 stolców na dobę powyżej wartości wyjściowej), odpowiadająca na leki przeciwbiegunkowe LUB Bezobjawowe (stopień 1) zapalenie jelita grubego	• Bez zmiany dawki • Włączyć leczenie wspomagające lekami przeciwbiegunkowymi zgodnie z potrzebą • Monitorować stan pacjentów co najmniej raz w tygodniu aż do ustąpienia
	Łagodna lub umiarkowana biegunka (stopień 1–2, do 6 stolców na dobę powyżej wartości wyjściowej), nieodpowiadająca na leki przeciwbiegunkowe	• Wstrzymać leczenie produktem leczniczym Copiktra aż do ustąpienia • Włączyć leczenie wspomagające steroidami oddziałującymi na przewód pokarmowy (np. budezonidem) • Monitorować stan pacjentów co najmniej raz w tygodniu aż do ustąpienia • Wznowić leczenie ze zmniejszoną dawką (15 mg dwa razy na dobę)
	Ból brzucha, stolce ze śluzem lub z krwią, zmiana schematu wypróżnień, objawy otrzewnowe LUB Ciężka biegunka (stopień 3, >6 stolców na dobę powyżej wartości wyjściowej)	• Wstrzymać leczenie produktem leczniczym Copiktra aż do ustąpienia • Włączyć leczenie wspomagające steroidami oddziałującymi na przewód pokarmowy (np. budezonidem) lub steroidami układowymi • Monitorować stan pacjentów co najmniej raz w tygodniu aż do ustąpienia • Wznowić leczenie ze zmniejszoną dawką (15 mg dwa razy na dobę) • W przypadku nawracającej biegunki stopnia 3 lub nawracającego zapalenia jelita grubego dowolnego stopnia przerwać leczenie produktem leczniczym Copiktra
	Zagrażające życiu	• Przerwać leczenie produktem leczniczym Copiktra
Odczyny skórne	Stopień 1–2	• Bez zmiany dawki • Włączyć leczenie wspomagające emolientami, lekami przeciwhistaminowymi (w przypadku świądu) lub stosowanymi miejscowo steroidami • Ściśle monitorować stan pacjentów

Działanie toksyczne	**Stopień nasilenia działania niepożądanego**	**Zalecany sposób postępowania**
	Stopień 3	• Wstrzymać leczenie produktem leczniczym Copiktra aż do ustąpienia • Sprawdzić wszystkie jednocześnie stosowane przez pacjentów leki i przerwać leczenie tymi, które mogły wywołać reakcję • Włączyć leczenie wspomagające steroidami (stosowanymi miejscowo lub układowymi) i lekami przeciwhistaminowymi w przypadku świądu • Monitorować stan pacjentów co najmniej raz w tygodniu aż do ustąpienia • Wznowić leczenie ze zmniejszoną dawką (15 mg dwa razy na dobę) • Jeśli w przypadku ciężkich reakcji skórnych nie ma poprawy, następuje pogorszenie lub nawrót reakcji, przerwać leczenie produktem leczniczym Copiktra
	Zagrażające życiu	• Przerwać leczenie produktem leczniczym Copiktra
	SJS, TEN, DRESS (dowolnego stopnia)	• Przerwać leczenie produktem leczniczym Copiktra w przypadku zdarzenia dowolnego stopnia
Zapalenie płuc bez podejrzenia przyczyny zakaźnej	Umiarkowane objawowe zapalenie płuc (stopień 2)	• Wstrzymać leczenie produktem leczniczym Copiktra • Leczyć steroidami układowymi • Po zmniejszeniu stopnia nasilenia zapalenia płuc do 0 lub 1 można wznowić leczenie produktem leczniczym Copiktra w zmniejszonej dawce (15 mg dwa razy na dobę) • W przypadku nawrotu niezakaźnego zapalenia płuc lub braku odpowiedzi pacjentów na leczenie steroidami przerwać leczenie produktem leczniczym Copiktra
	Ciężkie lub zagrażające życiu zapalenie płuc (stopień 3)	• Przerwać leczenie produktem leczniczym Copiktra • Leczyć steroidami układowymi
Wzrost aktywności AlAT/AspAT	3 do 5 × górna granica normy (GGN; stopień 2)	• Podtrzymywać dawkę produktu leczniczego Copiktra • Monitorować stężenia co najmniej raz w tygodniu aż do ich powrotu do □ <3 × GGN
	>5 do 20 × GGN (stopień 3)	• Wstrzymać leczenie produktem leczniczym Copiktra i monitorować stężenia co najmniej raz w tygodniu aż do ich powrotu do <3 × GGN • Wznowić leczenie produktem leczniczym Copiktra w takiej samej dawce (25 mg dwa razy na dobę) w przypadku pierwszego wystąpienia albo w zmniejszonej dawce (15 mg dwa razy na dobę) w przypadku kolejnych wystąpień

Działanie toksyczne	Stopień nasilenia działania niepożądanego	Zalecany sposób postępowania
	>20 × GGN (stopień 4)	• Przerwać leczenie produktem leczniczym Copiktra
Działania niepożądane o charakterze hematologicznym		
Neutropenia	Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) 0,5 do 1,0 × 10^9/l	• Podtrzymywać dawkę produktu leczniczego Copiktra • Monitorować ANC co najmniej raz w tygodniu
	ANC poniżej 0,5 × 10^9/l	• Wstrzymać leczenie produktem leczniczym Copiktra • Monitorować ANC aż do powrotu do >0,5 × 10^9/l • Wznowić leczenie produktem leczniczym Copiktra w takiej samej dawce (25 mg dwa razy na dobę) w przypadku pierwszego wystąpienia albo w zmniejszonej dawce (15 mg dwa razy na dobę) w przypadku kolejnych wystąpień
Małopłytkowość	Liczba płytek od 25 do <50 × 10^9/l (stopień 3) z krwawieniem stopnia 1	• Bez zmiany dawki • Monitorować liczbę płytek co najmniej raz w tygodniu
	Liczba płytek od 25 do <50 × 10^9/l (stopień 3) z krwawieniem stopnia 2 LUB Liczba płytek <25 × 10^9/l (stopień 4)	• Wstrzymać leczenie produktem leczniczym Copiktra • Monitorować liczbę płytek aż do powrotu do ≥25 × 10^9/l i ustąpienia krwawienia (jeśli dotyczy) • Wznowić leczenie produktem leczniczym Copiktra w takiej samej dawce (25 mg dwa razy na dobę) w przypadku pierwszego wystąpienia albo w zmniejszonej dawce (15 mg dwa razy na dobę) w przypadku kolejnych wystąpień

Skróty: AlAT — aminotransferaza alaninowa, ANC — bezwzględna liczba neutrofili, AspAT — aminotransferaza asparaginianowa, CMV — cytomegalowirus, DRESS — reakcja polekowa z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi, GGN — górna granica normy, PCR — łańcuchowa reakcja polimerazy, PJP — zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, SJS — zespół Stevensa i Johnsona, TEN — toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

Uwaga: wstrzymanie dawkowania na >42 dni z powodu działań toksycznych związanych z leczeniem skutkuje całkowitym przerwaniem leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego. Nie są dostępne dane dotyczące ciężkiej i schyłkowej niewydolności nerek, u pacjentów dializowanych lub niedializowanych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klasy A, B i C w skali Childa i Pugha nie jest wymagane dostosowanie początkowej dawki produktu leczniczego (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności duwelisybu u dzieci w wieku 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.
U dzieci i młodzieży we wskazaniach związanych z CLL i FL duwelisyb nie znajduje zastosowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Copiktra jest przeznaczony do przyjmowania doustnego wraz z posiłkami lub niezależnie od nich. Kapsułki należy połykać w całości. Pacjentów należy poinstruować, by nie otwierali, nie łamali ani nie żuli kapsułek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności duwelisybu po uprzednim stosowaniu idelalisybu.

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących duwelisyb występowały ciężkie zakażenia, w tym zakończone zgonem. Najczęstszymi ciężkimi zakażeniami były zapalenie płuc, posocznica i zakażenia dolnych dróg oddechowych. Mediana czasu do pojawienia się zakażenia o dowolnym nasileniu wynosiła 3 miesiące, a 75% przypadków występowało w ciągu 6 miesięcy (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia duwelisybem należy wyleczyć występujące zakażenia. W toku leczenia należy monitorować pacjentów pod kątem zakażeń, w tym objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony dróg oddechowych. Pacjentom należy zalecić bezzwłoczne zgłaszanie wszelkich nowo występujących lub nasilających się zakażeń (sposób postępowania podano w tabeli 1).

U pacjentów przyjmujących duwelisyb może wystąpić poważne PJP, w tym zakończone zgonem. W związku z tym wszyscy pacjenci powinni stosować profilaktykę PJP (patrz tabela 1 1). U pacjentów przyjmujących duwelisyb występowały zakażenie lub wznowa zakażenia CMV. W czasie leczenia należy rozważyć profilaktyczne stosowanie leków przeciwwirusowych, aby zapobiec zakażeniu (w tym wznowie zakażenia) CMV (patrz tabela 1).

Zalecana profilaktyka
Przed rozpoczęciem leczenia duwelisybem należy wyleczyć występujące zakażenia. W toku leczenia należy monitorować pacjentów pod kątem zakażeń, w tym objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony dróg oddechowych. Pacjentom należy zalecić bezzwłoczne zgłaszanie wszelkich nowo występujących lub nasilających się zakażeń (sposób postępowania podano w tabeli 1).

W czasie leczenia duwelisybem należy stosować profilaktykę PJP. Po zakończeniu leczenia duwelisybem profilaktykę PJP należy stosować do momentu, gdy bezwzględne miano limfocytów T CD4+ przekroczy 200 komórek na µl.

Należy wstrzymać leczenie duwelisybem u pacjentów z podejrzeniem PJP dowolnego stopnia i przerwać leczenie w przypadku potwierdzenia PJP.
W czasie leczenia duwelisybem należy rozważyć profilaktyczne stosowanie leków przeciwwirusowych, aby zapobiec zakażeniu (w tym wznowie zakażenia) CMV.

Biegunka lub zapalenie jelita grubego

U pacjentów otrzymujących duwelisyb występowały przypadki ciężkiej biegunki lub zapalenia jelita grubego, w tym zakończone zgonem. Mediana czasu do pojawienia się biegunki lub zapalenia jelita grubego o dowolnym nasileniu wynosiła 4 miesiące, a 75% przypadków występowało w ciągu 8 miesięcy. Mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 0,5 miesiąca. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie wszelkich przypadków nowo występującej lub nasilającej się biegunki (sposób postępowania podano w tabeli 1; patrz punkt 4.8).

Odczyny skórne

U pacjentów otrzymujących duwelisyb występowały ciężkie odczyny skórne, w tym zakończone zgonem. Przypadki zakończone zgonem obejmowały reakcje polekowe z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN). Mediana czasu do wystąpienia odczynu skórnego o dowolnym nasileniu wynosiła 3 miesiące, a mediana czasu trwania zdarzenia — miesiąc (patrz punkt 4.8).

Zespół zgłaszanych objawów ciężkich odczynów skórnych opisywano głównie jako świąd, rumień lub zmiany plamisto-grudkowe. Mniej często zespół zgłaszanych objawów obejmował: osutkę, łuszczenie, erytrodermię, złuszczanie się skóry, martwicę keratynocytów i wysypkę grudkową. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie wszelkich nowo występujących lub nasilających się reakcji skórnych (sposób postępowania podano w tabeli 1). Należy sprawdzić wszystkie jednocześnie stosowane produkty lecznicze i przerwać leczenie tymi, które mogły przyczynić się do wystąpienia zdarzenia.

Zapalenie płuc

U pacjentów przyjmujących duwelisyb występowało poważne zapalenie płuc, w tym zakończone zgonem, powstające bez wyraźnej przyczyny zakaźnej. Mediana czasu do pojawienia się zapalenia tkanki płuc o dowolnym nasileniu wynosiła 4 miesiące, a 75% przypadków występowało w ciągu 9 miesięcy (patrz punkt 4.8). Mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła miesiąc, a 75% przypadków ustępowało w ciągu 2 miesięcy (sposób postępowania podano w tabeli 1).

Hepatotoksyczność

U pacjentów otrzymujących duwelisyb występował wzrost aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3 i 4. U 2% pacjentów wzrost aktywności AlAT lub AspAT przekraczał 3 × GGN, a stężenia bilirubiny całkowitej — 2 × GGN. Mediana czasu do wystąpienia wzrostu aktywności aminotransferaz o dowolnym nasileniu wynosiła 2 miesiące, a mediana czasu trwania zdarzenia — miesiąc. W czasie leczenia duwelisybem, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 3 miesięcy, należy co miesiąc monitorować czynność wątroby. Wytyczna ta odnosi się do pacjentów, u których występuje wyłącznie podwyższenie aktywności AlAT i AspAT.

Neutropenia

U pacjentów otrzymujących duwelisyb występowała neutropenia stopnia 3 lub 4. Mediana czasu do pojawienia się neutropenii stopnia ≥3 wynosiła 2 miesiące, a 75% przypadków występowało w ciągu 4 miesięcy. Przez pierwsze 2 miesiące leczenia duwelisybem należy co najmniej co 2 tygodnie monitorować liczbę neutrofili.

Induktory CYP3A4

Ekspozycja na duwelisyb może być zmniejszona w przypadku jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A. Ponieważ spadek stężenia duwelisybu w osoczu może powodować zmniejszenie skuteczności, należy unikać podawania duwelisybu jednocześnie z silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Substraty CYP3A

Duwelisyb i jego główny metabolit (IPI-656) są silnymi inhibitorami CYP3A4. W związku z tym duwelisyb może wchodzić w interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP3A, co może prowadzić do wzrostu stężeń innych produktów w surowicy (patrz punkt 4.5). Podając duwelisyb z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z treścią ich charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) w zakresie zaleceń dotyczących jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4. Należy unikać jednoczesnego leczenia duwelisybem i wrażliwymi substratami CYP3A i — jeśli to możliwe — stosować produkty lecznicze mniej wrażliwe na hamowanie CYP3A4.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę duwelisybu

Silne i umiarkowane induktory CYP3A4
Jednoczesne podawanie z ryfampicyną 600 mg raz na dobę (silnym induktorem CYP3A) przez 7 dni, podczas stosowania przez zdrowe osoby dorosłe (N = 13) pojedynczej doustnej dawki 25 mg duwelisybu, powodowało spadek C_{max} duwelisybu o 66% i AUC o 82%. Jednoczesne podawanie z silnym induktorem CYP3A zmniejsza pole powierzchni pod krzywą stężenia duwelisybu (AUC; patrz punkt 5.2), co może ograniczać skuteczność duwelisybu. Należy unikać jednoczesnego podawania duwelisybu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. apalutamidem, karbamazepiną, enzalutamidem, mitotanem, fenytoiną, ryfampicyną, zielem dziurawca).

Jednoczesne podawanie z etrawiryną 200 mg dwa razy na dobę (umiarkowanym induktorem CYP3A) przez 10 dni, podczas stosowania przez zdrowe osoby dorosłe (N = 20) pojedynczej doustnej dawki 25 mg duwelisybu, powodowało spadek C_{max} duwelisybu o 16% i AUC o 35%. Jednoczesne podawanie duwelisybu z umiarkowanymi induktorami CYP3A powoduje mniejszy niż 1,5-krotny spadek AUC duwelisybu — nie zaleca się zmniejszenia dawki produktu leczniczego. Przykładami umiarkowanych induktorów CYP3A4 są: bozentan, efawirenz, etrawiryna, fenobarbital, prymidon. Jeśli konieczne jest zastosowanie umiarkowanego induktora CYP3A4, należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem braku skuteczności. Przykłady: bozentan, efawirenz, etrawiryna, fenobarbital, prymidon.

Silne i umiarkowane inhibitory CYP3A
Jednoczesne podawanie z silnym inhibitorem CYP3A — ketokonazolem (dawka 200 mg dwa razy na dobę przez 5 dni), podczas stosowania przez zdrowe osoby dorosłe (N = 16) pojedynczej doustnej dawki 10 mg duwelisybu, powodowało 1,7-krotny wzrost C_{max} duwelisybu i 4-krotny wzrost AUC. Ze względu na zależną od czasu autoinhibicję CYP3A4 wrażliwość duwelisybu na umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 jest mniejsza w stanie stacjonarnym. Zgodnie z modelowaniem i symulacją farmakokinetyki na podstawie fizjologii (PBPK) szacuje się, że wzrost ekspozycji na duwelisyb jest 1,6-krotny w stanie stacjonarnym u pacjentów z nowotworami podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak ketokonazol i itrakonazol.

Dawkę duwelisybu należy zmniejszyć do 15 mg dwa razy na dobę, jeśli produkt jest stosowany jednocześnie z silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkt 4.2; np.: ketokonazol, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, klarytromycyna, telitromycyna, itrakonazol, nefazodon, kobicystat, worykonazol i pozakonazol oraz sok grejpfrutowy).

W modelowaniu ani symulacji PBPK nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 na ekspozycję na duwelisyb. Zmniejszenie dawki duwelisybu nie jest konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.2; np.: aprepitant, cyprofloksacyna, koniwaptan, kryzotynib, cyklosporyna, diltiazem, dronedaron, erytromycyna, flukonazol, fluwoksamina, imatynib, tofisopam, werapamil).

Wpływ duwelisybu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Substraty CYP3A4
Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 25 mg duwelisybu dwa razy na dobę przez 5 dni, podczas stosowania przez zdrowe osoby dorosłe (N = 14) pojedynczej doustnej dawki 2 mg

midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A4), powodowało 4,3-krotny wzrost AUC midazolamu i 2,2-krotny wzrost C_{max}. Symulacje PBPK u pacjentów z nowotworami w warunkach stanu stacjonarnego ujawniły, że C_{max} i AUC midazolamu wzrosłyby odpowiednio około 2,5-krotnie i ≥5-krotnie. Należy unikać jednoczesnego podawania midazolamu i duwelisybu.

Duwelisyb i jego główny metabolit (IPI-656) są silnymi inhibitorami CYP3A4. Należy rozważyć zmniejszenie dawki substratu CYP3A4 w przypadku jednoczesnego podawania z duwelisybem, zwłaszcza w przypadku produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym. Należy monitorować pacjentów pod kątem działań toksycznych jednocześnie podawanego wrażliwego substratu CYP3A. Przykłady wrażliwych substratów to: alfentanyl, awanafil, buspiron, koniwaptan, daryfenacyna, darunawir, ebastyna, ewerolimus, ibrutynib, lomitapid, lowastatyna, midazolam, naloksegol, nizoldypina, sakwinawir, symwastatyna, syrolimus, takrolimus, typranawir, triazolam, wardenafil, budezonid, dazatynib, dronedaron, eletryptan, eplerenon, felodypina, indynawir, lurazydon, marawirok, kwetiapina, syldenafil, tikagrelor, tolwaptan. Przykłady umiarkowanie wrażliwych substratów to: alprazolam, aprepitant, atorwastatyna, kolchicyna, eliglustat, pimozyd, rylpiwiryna, rywaroksaban, tadalafil. Ten wykaz nie jest wyczerpujący i ma służyć wyłącznie jako wskazówka. Należy zweryfikować ChPL innych produktów w zakresie zaleceń dotyczących jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.4).

Antykoncepcja hormonalna
Nie wiadomo, czy duwelisyb zmniejsza skuteczność hormonalnych leków antykoncepcyjnych. W związku z tym pacjentkom stosującym antykoncepcję hormonalną należy zalecić dodatkowe stosowanie metody barierowej jako drugiej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Inhibitory pompy protonowej
Analiza farmakokinetyki populacyjnej (POPPK) wykazała, że inhibitory pompy protonowej (PPI) nie wpływają na ekspozycję na produkt leczniczy Copiktra. PPI można stosować jednocześnie z duwelisybem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania duwelisybu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję przy klinicznie uzasadnionych dawkach produktu (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Copiktra w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy duwelisyb i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia produktem leczniczym Copiktra i na co najmniej miesiąc od otrzymania ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu duwelisybu na płodność u ludzi. W przypadku szczurów, ale nie małp, obserwowano oddziaływanie produktu leczniczego na jądra.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Copiktra nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (częstość występowania ≥20%) to: biegunka lub zapalenie jelita grubego, neutropenia, wysypka, zmęczenie, gorączka, kaszel, nudności, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, ból mięśniowo-szkieletowy i niedokrwistość.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego i biegunka.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 2 zebrano działania niepożądane występujące podczas leczenia duwelisybem z podziałem na klasy układów i narządów oraz częstość. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o danej częstości występowania działania niepożądane wymieniono według nasilenia w porządku malejącym.

Tabela 2. Działania niepożądane leku zgłaszane u pacjentów z nowotworami hematologicznymi przyjmujących duwelisyb (N = 442)

Klasyfikacja układów i narządów / preferowany termin lub działanie niepożądane	**Wszystkie stopnie**	**Stopień 3 lub wyższy**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie dolnych dróg oddechowych[1]	Bardzo często	Często
Posocznica	Często	Często
Zakażenie górnych dróg oddechowych[1]	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Neutropenia[1]	Bardzo często	Bardzo często
Niedokrwistość[1]	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość[1]	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Obniżone łaknienie	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy[1]	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Duszność[1]	Bardzo często	Często
Zapalenie płuc[2]	Często	Często
Kaszel[1]	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka lub zapalenie jelita grubego[3]	Bardzo często	Bardzo często
Nudności[1]	Bardzo często	Niezbyt często
Wymioty	Bardzo często	Często
Ból brzucha[1]	Bardzo często	Często
Zaparcia	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka[4]	Bardzo często	Często
Świąd[1]	Często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból mięśniowo-szkieletowy[1]	Bardzo często	Często
Bóle stawów	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Gorączka	Bardzo często	Często
Zmęczenie[1]	Bardzo często	Często
Badania diagnostyczne		

Klasyfikacja układów i narządów / preferowany termin lub działanie niepożądane	Wszystkie stopnie	Stopień 3 lub wyższy
Wzrost aktywności lipazy	Często	Często
Wzrost aktywności aminotransferaz[5]	Bardzo często	Często

[1] Termin grupowy dla działań z wieloma preferowanymi terminami.
[2] Zapalenie płuc obejmuje preferowane terminy: zapalenie płuc, choroba śródmiąższowa płuc, zmiany naciekowe w płucach.
[3] Biegunka lub zapalenie jelita grubego obejmują preferowane terminy: zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, mikroskopowe zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, biegunka, biegunka krwotoczna.
[4] Wysypka obejmuje preferowane terminy: zapalenie skóry (w tym alergiczne, złuszczające, okołonaczyniowe), rumień (w tym wielopostaciowy), wysypka (w tym złuszczająca, rumieniowa, pęcherzykowa, uogólniona, grudkowa i plamista, świądowa, krostkowa), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i toksyczny wyprysk skórny, reakcja polekowa z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi, wyprysk polekowy, zespół Stevensa i Johnsona.
[5] Wzrost aktywności aminotransferaz obejmuje preferowane terminy: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wzrost aktywności aminotransferaz, hipertransaminazemia, uszkodzenie komórek wątroby, hepatotoksyczność.
Uwaga: wstrzymanie dawkowania na >42 dni z powodu działań toksycznych związanych z leczeniem skutkuje całkowitym przerwaniem leczenia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia
Najczęstszymi ciężkimi zakażeniami były zapalenie płuc, posocznica i zakażenia dolnych dróg oddechowych. Mediana czasu do pojawienia się zakażenia o dowolnym nasileniu wynosiła 3 miesiące (zakres: 1 dzień do 32 miesięcy), a 75% przypadków występowało w ciągu 6 miesięcy. Przed rozpoczęciem leczenia duwelisybem należy wyleczyć występujące zakażenia. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie nowo występujących lub nasilających się objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń.

Sposób postępowania w przypadku zakażeń — patrz punkty 4.2 (tabela 1) i 4.4.

Biegunka i zapalenie jelita grubego
Mediana czasu do pojawienia się biegunki lub zapalenia jelita grubego o dowolnym nasileniu wynosiła 4 miesiące (zakres: 1 dzień do 33 miesięcy), a 75% przypadków występowało w ciągu 8 miesięcy. Mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 0,5 miesiąca (zakres: 1 dzień do 29 miesięcy, 75. percentyl: miesiąc). Pacjentom należy zalecić zgłaszanie nowo występującej lub nasilającej się biegunki.

Niezakaźne zapalenie płuc
Mediana czasu do pojawienia się zapalenia płuc o dowolnym nasileniu wynosiła 4 miesiące (zakres: 9 dni do 27 miesięcy), a 75% przypadków występowało w ciągu 9 miesięcy. Mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 1 miesiąc, a 75% przypadków ustępowało w ciągu 2 miesięcy.

Należy wstrzymać leczenie duwelisybem u pacjentów, u których występują nowe lub nasilające się objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony płuc, takie jak: kaszel, duszność, niedotlenienie, śródmiąższowe zmiany naciekowe w badaniu radiologicznym lub spadek saturacji o ponad 5%, oraz ocenić ich etiologię. Jeśli zapalenie płuc ma charakter zakaźny, można wznowić leczenie duwelisybem w poprzedniej dawce po ustąpieniu zakażenia oraz objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony płuc.

Ciężkie odczyny skórne
Mediana czasu do wystąpienia odczynu skórnego o dowolnym nasileniu wynosiła 3 miesiące (zakres: 1 dzień do 29 miesięcy, 75. percentyl: 6 miesięcy), a mediana czasu trwania zdarzenia wynosiła 1 miesiąc (zakres: dzień do 37 miesięcy, 75. percentyl: 2 miesiące). Ciężkie odczyny skórne obejmują: wysypkę, zespół Stevensa i Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielaie się naskórka (TEN) oraz reakcję polekową z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy monitorować pacjentów pod kątem działań toksycznych (patrz punkt 4.8). Należy zastosować ogólne postępowanie i leczenie wspomagające. Należy monitorować występujące u pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe, wyniki badań laboratoryjnych oraz parametry życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3K), kod ATC: L01EM04

Mechanizm działania

Duwelisyb jest podwójnym inhibitorem kinazy fosfatydyloinozytolu 3 p110δ (PI3K-δ) oraz PI3K-γ. Inhibicja PI3K-δ bezpośrednio ogranicza proliferację i przeżywanie zmienionych nowotworowo linii limfocytów B i komórek pierwotnej CLL, podczas gdy inhibicja PI3K-γ ogranicza aktywność limfocytów T CD4+ i makrofagów w mikrośrodowisku zmiany nowotworowej, wspierających zmienione nowotworowo limfocyty B. Po dawce 25 mg dwa razy na dobę stężenia duwelisybu w osoczu mogą nie być wystarczająco wysokie, by spowodować stałe hamowanie PI3K-γ, a wkład inhibicji PI3K-γ w skuteczność działania może być ograniczony.

Elektrofizjologia serca

Oceniano wpływ wielokrotnych dawek 25 i 75 mg duwelisybu dwa razy na dobę na wartość skorygowanego odstępu QT (QTc) u pacjentów wcześniej leczonych na nowotwory hematologiczne. Nie zaobserwowano zmian wartości QTc o >20 ms.

Skuteczność kliniczna w przypadku nawrotowej lub opornej na leczenie CLL/SLL

IPI-145-07
W randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu (badanie IPI-145-07) porównywano duwelisyb z ofatumumabem u 319 dorosłych pacjentów z CLL (N = 312) albo SLL (N = 7) po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej terapii. Pacjenci nie kwalifikowali się do leczenia schematem bazującym na analogach zasad purynowych (zgodnie z wytycznymi National Comprehensive Cancer Network lub European Society for Medical Oncology), w tym w ciągu ≤36 miesięcy od zastosowania schematu chemioimmunoterapii z analogami zasad purynowych lub w ciągu ≤24 miesięcy od zastosowania schematu z analogami zasad purynowych w monoterapii doszło do nawrotu choroby. Z badania wyłączono pacjentów, którzy wcześniej stosowali inhibitory BTK lub PI3K. Żaden z włączonych pacjentów nie był wcześniej leczony inhibitorem BCL-2.
W badaniu randomizowano pacjentów w stosunku 1:1 do otrzymywania duwelisybu w dawce 25 mg dwa razy na dobę aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych działań toksycznych albo do otrzymywania ofatumumabu przez 7 cykli. Ofatumumab podawano dożylnie w początkowej dawce 300 mg, po tygodniu podawano 2000 mg raz w tygodniu w liczbie 7 dawek, a następnie 2000 mg co 4 tygodnie w liczbie dodatkowych 4 dawek. Leczenie ofatumumabem przez więcej niż 7 cykli nie było dopuszczone i żaden z pacjentów nie otrzymał ponad 7 cykli leczenia ofatumumabem.

W całej populacji badania (160 pacjentów zrandomizowanych do otrzymywania duwelisybu, 159 — do otrzymywania ofatumumabu) mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres: 39–90 lat), 68% pacjentów było w wieku powyżej 65 lat, 60% stanowili mężczyźni, a u 92% stan sprawności według ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) wynosił 0 albo 1. 61% pacjentów prezentowało stadium ≥I w klasyfikacji Rai, a 39% — stadium ≥B w klasyfikacji Binet. Odsetek pacjentów z niezmutowanym IGHV (łańcuch ciężki V-111 Ig) wynosił 71%. 38% pacjentów otrzymało wcześniej jedną linię leczenia, a 62% — dwie lub więcej linii leczenia. 94% pacjentów było wcześniej leczonych związkami alkilującymi, z czego 38% pacjentów otrzymywało wcześniej bendamustynę, a 80% pacjentów — rytuksymab. 60% pacjentów w grupie duwelisybu i 71% w grupie ofatumumabu było wcześniej leczonych analogami zasad purynowych (ale występowała u nich oporność na leczenie zgodnie z IwCLL). W punkcie wyjściowym u 46% pacjentów występował co najmniej jeden guz o rozmiarze ≥5 cm, u 24% pacjentów występowała udokumentowana delecja 17p, u 32% — udokumentowana delecja 17p lub mutacja *TP53*, a u 23% — udokumentowana delecja 11q. Mediana czasu od wstępnej diagnozy wynosiła 7 lat (zakres: 0,3 do 34,7 lat). Mediana czasu od ostatniej diagnozy nawrotu lub oporności na leczenie wynosiła 2,4 miesiąca (zakres: 0,2 do 80,2 miesiąca). Mediana czasu od stosowania ostatniej terapii układowej wynosiła 19,5 miesiąca (zakres: 0,5 do 148,8 miesiąca).

W okresie leczenia zrandomizowanego mediana czasu ekspozycji na duwelisyb wynosiła 12 miesięcy (zakres: 0,2 do 37), przy czym 72% pacjentów otrzymywało duwelisyb przez co najmniej 6 miesięcy, a 49% — przez co najmniej 12 miesięcy. Mediana czasu ekspozycji na ofatumumab wynosiła 5 miesięcy (zakres: <0,1 do 6).

Dopuszczenie produktu leczniczego Copiktra do obrotu bazowało na analizie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, ponieważ w tej intensywniej leczonej populacji stosunek korzyści do ryzyka wydawał się lepszy niż w ogólnej populacji badania.

W takiej podgrupie pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia (95 zrandomizowanych do otrzymywania duwelisybu, 101 — ofatumumabu), mediana wieku pacjenta wynosiła 69 lat (zakres: 40 do 90 lat), 70% pacjentów było w wieku powyżej 65 lat, 59% stanowili mężczyźni, a u 88% stan sprawności według ECOG wynosił 0 albo 1. 62% pacjentów prezentowało stadium ≥I w klasyfikacji Rai, a 38% — stadium ≥B w klasyfikacji Binet. Odsetek pacjentów z niezmutowanym IGHV (łańcuch ciężki V-111 Ig) wynosił 69%. 46% pacjentów otrzymało wcześniej dwie linie leczenia, a 54% — trzy lub więcej linii leczenia. 96% pacjentów było wcześniej leczonych związkami alkilującymi, z czego 51% pacjentów otrzymywało wcześniej bendamustynę, a 86% pacjentów — rytuksymab. 70% pacjentów w grupie duwelisybu i 77% w grupie ofatumumabu było wcześniej leczonych analogami zasad purynowych (ale występowała u nich oporność na leczenie zgodnie z IwCLL). W punkcie wyjściowym u 52% pacjentów występował co najmniej jeden guz o rozmiarze ≥5 cm, u 22% pacjentów występowała udokumentowana delecja 17p, u 31% — udokumentowana delecja 17p lub mutacja *TP53*, a u 27% — udokumentowana delecja 11q. Mediana czasu od wstępnej diagnozy wynosiła 8 lat (zakres: 0,9 do 34,7 roku). Mediana czasu od ostatniej diagnozy nawrotu lub oporności na leczenie wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 0,2 do 69 miesięcy). Mediana czasu od stosowania ostatniej terapii układowej wynosiła 15,5 miesiąca (zakres: 0,5 do 107,2 miesiąca).

W okresie leczenia zrandomizowanego mediana czasu ekspozycji na duwelisyb wynosiła 13 miesięcy (zakres: 0,2 do 37), przy czym 80% pacjentów otrzymywało duwelisyb przez co najmniej 6 miesięcy, a 52% — przez co najmniej 12 miesięcy. Mediana czasu ekspozycji na ofatumumab wynosiła 5 miesięcy (zakres: <0,1 do 6).
Ocena skuteczności bazowała na ujętym w pierwszorzędowym punkcie końcowym okresie przeżycia bez progresji choroby (PFS), ocenianym przez niezależny komitet przeglądowy (IRC). Pacjenci z obu grup byli po przerwaniu randomizowanego leczenia dalej obserwowani pod kątem progresji choroby — do momentu rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego. Pozostałe wskaźniki skuteczności obejmowały ogólny odsetek odpowiedzi. Punkty końcowe w ocenie skuteczności dotyczące ogólnego odsetka odpowiedzi i ogólnego czasu przeżycia zostały wskazane jako kluczowe

drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności i miały być testowane sekwencyjnie tylko wtedy, gdy istotny był pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący PFS.

Wyniki dla podgrupy pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie, przedstawiono w tabeli 3 i na rycinie 1.

Tabela 3. Skuteczność w przypadku CLL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach (badanie IPI-145-07)

Wynik	**Duwelisyb (N = 95)**	**Ofatumumab (N = 101)**
PFS zgodnie z oceną IRC		
Mediana PFS (95% CI), miesiące[a]	16,4 (12,0, 20,5)	9,1 (7,9, 10,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b] Duwelisyb/ofatumumab	0,4 (0,27, 0,59)	
Wartość p	<0,0001	
Odsetek odpowiedzi zgodnie z oceną IRC		
ORR, n (%)[c] (95% CI)	75 (78,9) (70,7, 87,1)	39 (38,6) (29,1, 48,1)
CR, n (%)	0	0
PR, n (%)	75 (78,9)	39 (38,6)
Wartość p	<0,0001	
Przeżycie całkowite (OS[d])		
Mediana OS (95% CI), miesiące[a]	45,2 (35,9, 59,7)	46,9 (33,3, 75,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b] Duwelisyb/ofatumumab wartość p	1,1 (0,7, 1,6) 0,6065	

Skróty: CI — przedział ufności, CR — odpowiedź całkowita, IRC — niezależny komitet przeglądowy, PFS — czas przeżycia bez progresji choroby, PR — odpowiedź częściowa,
[a] Wartość szacunkowa z metody Kaplana i Meiera.
[b] Model proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją, z użyciem warstw zastosowanych w randomizacji.
[c] IWCLL lub zaktualizowane kryteria odpowiedzi IWG, zmodyfikowane pod kątem limfocytozy związanej z leczeniem.
[d] Analiza OS obejmuje dane od uczestników otrzymujących ofatumumab w badaniu i następnie otrzymujących duwelisyb w przedłużeniu badania, zgodnie z analizą w populacji przeznaczonej do leczenia. Uczestników w obu grupach dalej obserwowano po przerwaniu randomizowanego leczenia pod kątem OS, niezależnie od otrzymania następnych terapii. Wartości OS uaktualniono zgodnie z wynikami analizy końcowej, a wszyscy uczestnicy ją objęci zakończyli udział w badaniu.

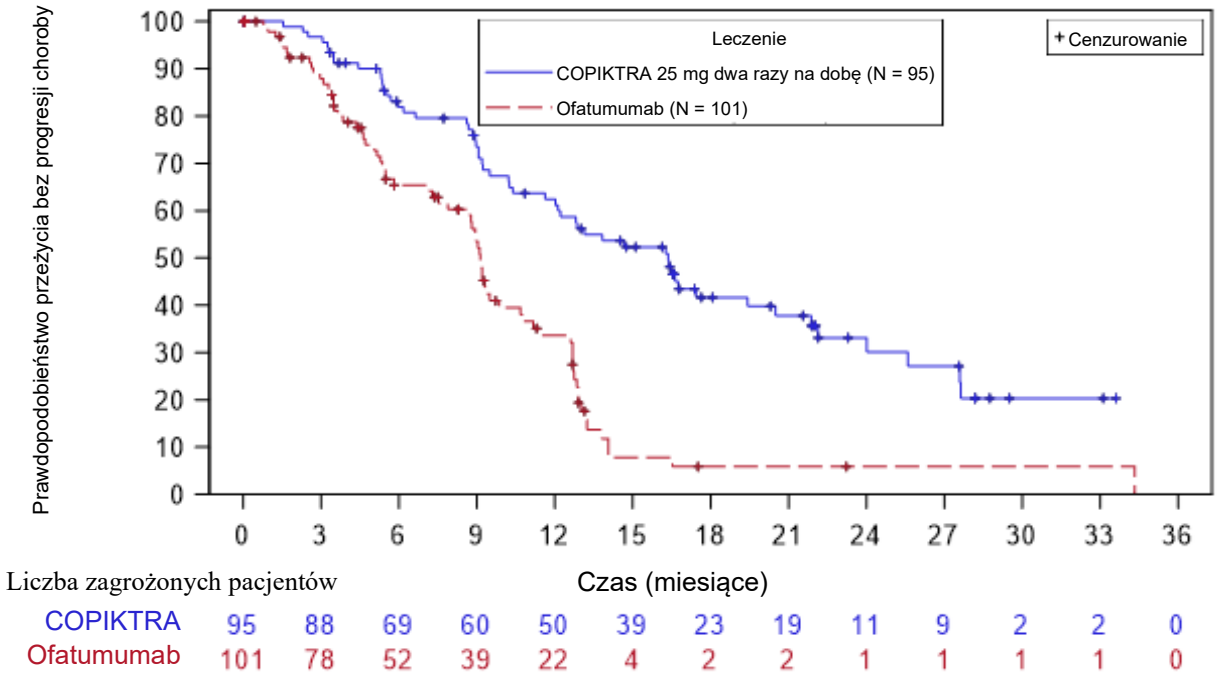
Tabela 4. Podsumowanie PFS i odsetków odpowiedzi w podgrupach leczenia pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie (badanie IPI-145-07)

Wynik zgodnie z oceną IRC	**Duwelisyb**	**Ofatumumab**
Delecja 17p / mutacja *TP53*	**N = 29**	**N = 30**
Mediana PFS (95% CI), miesiące[a]	12,8 (8,9, 22,1)	8,7 (5,3, 12,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b] Duwelisyb/ofatumumab	0,36 (0,18, 0,72)	
ORR, (95% CI)[c]	72,4 (56,1, 88,7)	36,7 (19,4, 53,9)
Wiek ≥65 lat	**N = 68**	**N = 69**
Mediana PFS (95% CI), miesiące[a]	16,4 (10,4, 24,0)	9,2 (8,7, 10,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b] Duwelisyb/ofatumumab	0,38 (0,24, 0,61)	
ORR, (95% CI)[c]	77,9 (68,1, 87,8)	39,1 (27,6, 50,6)
Bez mutacji IGHV	**N = 65**	**N = 70**
Mediana PFS (95% CI), miesiące[a]	17,4 (12,0, 24,0)	9,0 (7,3, 10,7)

Wynik zgodnie z oceną IRC	Duwelisyb	Ofatumumab
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b] Duwelisyb/ofatumumab	0,27 (0,17, 0,45)	
ORR, (95% CI)[c]	86,2 (77,8, 94,6)	40 (28,5, 51,5)

Skróty: CI — przedział ufności, IRC — niezależny komitet przeglądowy, PFS — czas przeżycia bez progresji choroby
[a] Wartość szacunkowa z metody Kaplana i Meiera.
[b] Model proporcjonalnego hazardu Coxa.
[c] IWCLL lub zaktualizowane kryteria odpowiedzi IWG, zmodyfikowane pod kątem limfocytozy związanej z leczeniem.

Rycina 1. Krzywa Kaplana i Meiera dotycząca PFS według oceny IRC w przypadku pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie (badanie IPI-145-07)



Skuteczność kliniczna w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego (FL)

IPI-145-06
Skuteczność duwelisybu u pacjentów z leczonym wcześniej FL określono na podstawie wieloośrodkowego badania z pojedynczą grupą (badanie IPI-145-06). W tym badaniu duwelisyb 25 mg dwa razy na dobę podawano 129 pacjentom z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym z limfocytów B (iNHL, w tym: FL, N = 83; SLL, N = 28; chłoniak strefy brzeżnej [MZL], N = 18), który był oporny na leczenie rytuksymabem i na chemioterapię lub radioimmunoterapię. Chorobę oporną na leczenie definiowano jako uzyskanie mniej niż częściowej remisji albo nawrót choroby w ciągu 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leczenia. Z udziału w badaniu wyłączono pacjentów z FL stopnia 3b, transformacją dużych komórek, wcześniejszym przeszczepem allogenicznym i wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PI3K lub inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona.

Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 30 do 90 lat), 50% uczestników było w wieku powyżej 65 lat, a 14% — w wieku co najmniej 75 lat, 68% stanowili mężczyźni, a u 40% występowała zmiana masywna w ocenie w punkcie wyjściowym (zmiana docelowa ≥5 cm). Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wynosiła trzy (zakres: 1 do 18), u 96% pacjentów choroba była oporna na leczenie po ostatniej terapii, a u 77% — na leczenie dwoma lub więcej wcześniejszymi liniami. U 98% pacjentów choroba była oporna na leczenie rytuksymabem, a u 91% — na leczenie środkiem alkilującym. U większości pacjentów (ok. 75%) doszło do wczesnej wznowy (brak odpowiedzi na leczenie lub choroba postępująca [PD] bądź czas do następnego leczenia poniżej 2 lat) po zastosowaniu

pierwszego schematu leczenia. Mediana czasu od wstępnej diagnozy wynosiła 4,5 roku (zakres: 4 miesiące do 27 lat). U większości pacjentów (95%) stan sprawności według ECOG wynosił 0 albo 1.

Mediana czasu ekspozycji na duwelisyb wynosiła 7 miesięcy (zakres: 0,4 do 45,5), przy czym 53% pacjentów otrzymywało duwelisyb przez co najmniej 6 miesięcy, a 26% — przez co najmniej 12 miesięcy.

Skuteczność określono na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego ogólnego odsetka odpowiedzi. Drugorzędowymi punktami końcowymi były czas przeżycia bez progresji choroby, czas utrzymywania się odpowiedzi w ocenie IRC i przeżycie całkowite (Tabela 5).

Tabela 5. Skuteczność u pacjentów po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, z nawrotowym lub opornym na leczenie FL (badanie IPI-145-06)

Punkt końcowy	
FL	**N = 73**
ORR, n (%)[a]	29 (40)
95% CI	(31, 54)
CR, n (%)	0
PR, n (%)	29 (40)
Czas utrzymywania się odpowiedzi	
Zakres, miesiące	0,0[+] do 41,9
Mediana DOR (95% CI), miesiące[b]	10,01 (6,3, nie szacowano)

Skróty: CI — przedział ufności, CR — odpowiedź całkowita, IRC — niezależny komitet przeglądowy, ORR — ogólny odsetek odpowiedzi, PR — odpowiedź częściowa

[a] Zgodnie z oceną IRC według kryteriów Revised International Working Group.

[b] Wartość szacunkowa z metody Kaplana i Meiera.

[+] Oznacza obserwacje ocenzurowane.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych duwelisybu uczestniczyło 270 pacjentów (61%) w wieku co najmniej 65 lat oraz 104 pacjentów (24%) w wieku co najmniej 75 lat. Nie zaobserwowano znacznych różnic skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania między pacjentami poniżej 65. roku życia a pacjentami w wieku co najmniej 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Copiktra zawierającego duwelisyb we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży od momentu narodzin do ukończenia 18 lat we wskazaniu do leczenia zmian nowotworowych z dojrzałych limfocytów B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek 8 mg do 75 mg (0,3 do 3-krotność zalecanej dawki) ekspozycja na duwelisyb rosła w sposób zależny od dawki. Nie ustalono proporcjonalności względem dawki w przypadku wielokrotnych dawek.

W stanie stacjonarnym po podaniu pacjentom 25 mg duwelisybu dwa razy na dobę średnia geometryczna (CV%) maksymalnego stężenia (C_{max}) wynosiła 1,5 (64%) µg/ml, a wartość AUC — 7,9 (77%) µg•h/ml.

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność duwelisybu po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej doustnej dawki 25 mg wynosiła 42%. Zaobserwowana u pacjentów mediana czasu do uzyskania szczytowego stężenia (T_{max}) wynosiła 1 do 2 godzin.

Wpływ pokarmów
Duwelisyb może być podawany niezależnie od posiłków. Podanie pojedynczej dawki duwelisybu z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu (tłuszcz stanowiący ok. 50% całkowitej wartości kalorycznej posiłku) zmniejszało C_{max} w przybliżeniu o 37% i AUC w przybliżeniu o 6% względem przyjęcia produktu leczniczego na czczo.

Dystrybucja

Wiązanie duwelisybu z białkiem przekracza 95%. Średni stosunek krew–osocze wynosił 0,5. Średnia geometryczna (CV%) pozornej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) wynosi 28,5 l (62%).

Metabolizm

Duwelisyb jest metabolizowany głównie przez cytochrom p-450 CYP3A4. Głównym metabolitem jest IPI-656, który jest nieaktywny farmakologicznie przy stężeniach obserwowanych w warunkach klinicznych.

Eliminacja

Średnia geometryczna (CV%) pozornego klirensu układowego w stanie stacjonarnym wynosi 4,2 l/h (56%) w przypadku pacjentów z chłoniakiem lub białaczką. Średnia geometryczna (CV%) okresu półtrwania duwelisybu w fazie eliminacji wynosi 4,7 h (57%) w okresie 0–8 godzin po podaniu dawki.

Wydalanie
Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 25 mg radioznakowanego duwelisybu 79% substancji radioaktywnej było wydalane z kałem (11% w postaci niezmienionej), a 14% — z moczem (1% w postaci niezmienionej). Dane te pochodzą z badań ze zdrowymi uczestnikami.

Badania interakcji leków w warunkach *in vitro*

Duwelisyb jest substratem glikoproteiny P (P-gp) oraz białka oporności raka piersi (BCRP). Duwelisyb jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym, dlatego nie oczekuje się istotnego klinicznie wpływu inhibitorów P-gp i BCRP.

Badania w warunkach *in vitro* w połączeniu z danymi o farmakokinetyce u ludzi w warunkach *in vivo* sugerują, że klinicznie istotne interakcje leków —duwelisybu i jego głównych metabolitów (IPI-656) z substratami OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP lub P-gp — są mało prawdopodobne. Dlatego uznano, że przeprowadzenie badań interakcji z P-gp, BCRP i CYP2C8 nie jest niezbędne.
Stwierdzono, że zarówno duwelisyb, jak i IPI-656 są bezpośrednimi inhibitorami CYP2C8 oraz CYP3A4, a także zależnymi od metabolizmu inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Symulacje pokazały, że supraterapeutyczne dawki duwelisybu mogą powodować łagodne hamowanie CYP2C8. Uznano więc, że powstawanie istotnych klinicznie interakcji jest mało prawdopodobne.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek (18 do 90 lat), płeć, rasa, zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 23 do 80 ml/min), zaburzenia czynności wątroby (klasa A, B i C w skali Childa i Pugha) ani masa ciała (40 do 154 kg) nie miały istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na duwelisyb.

Farmakokinetyka duwelisybu u uczestników z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby była wysoce zmienna. Średnia geometryczna wartości $AUC_{0-\infty}$ duwelisybu w przypadku

pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby była niższa (w zakresie 20%) od ekspozycji obserwowanej u zdrowych uczestników i stanowiła odpowiednio 89%, 94% i 81% ekspozycji obserwowanej u zdrowych uczestników, czego nie uznaje się za istotne klinicznie. Ekspozycja u uczestników z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami cechowała się wysoką zmiennością (CV% w zakresie 46–67%), dlatego takich pacjentów należy dokładnie monitorować pod kątem działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).
Ekspozycja obserwowana u pacjentów z nowotworem była mniej więcej 2-krotnie wyższa od ekspozycji obserwowanej u zdrowych uczestników.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnej dawki szczurom i makakom występujące działania niepożądane były głównie związane z oczekiwanymi nasilonymi działaniami farmakologicznymi i obejmowały między innymi działania niepożądane dotyczące tkanki limfatycznej, szpiku kostnego oraz parametrów hematologicznych przy ekspozycji na wolny duwelisyb na poziomie 8–16-krotnie wyższym względem stosowanej u ludzi dawki 25 mg dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej ekspozycji na duwelisyb na poziomie 2–11-krotnie wyższym od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD).

Duwelisyb nie powodował uszkodzeń genetycznych w testach *in vitro* ani *in vivo*.

W badaniach określających zakres dawki i w kluczowych badaniach szkodliwego wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy u szczurów i królików duwelisyb (wolna frakcja) powodował działania szkodliwe na rozwój zarodkowo-płodowy tylko w granicach ekspozycji w osoczu >25-krotnie wyższych od MRHD 25 mg dwa razy na dobę, co odpowiada 4 do 5-krotnie wyższym całkowitym stężeniom w osoczu.

Nie prowadzono badań wpływu duwelisybu na płodność. Wyniki histopatologiczne, uzyskane u samców i samic szczurów w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnej dawki, wykazały występowanie wpływu na jądra (atrofia nabłonka kanalików nasiennych, zmniejszona masa, miękkość jądra) i najądrza (zmniejszony rozmiar, oligospermia/aspermia) u samców oraz na jajniki (zmniejszona masa) i macicę (atrofia) u samic.

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego duwelisybu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna

Osłonka kapsułki
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek, czerwony (E 172)

Czarny tusz drukarski
Szelak
Żelaza tlenek, czarny (E 172)
Glikol propylenowy
Amonu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Copiktra 15 mg kapsułki twarde

5 lata

Copiktra 25 mg kapsułki twarde

5 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Copiktra 15 mg kapsułki twarde

Blistry wykonane z PVC-PE-PCTFE / Aluminium, zabezpieczone przed otwarciem przez dzieci.
Wielkość opakowania: pudełko na 28 dni zawierające 56 kapsułek (2 blistry po 28 kapsułek).

Copiktra 25 mg kapsułki twarde

Blistry wykonane z PVC-PE-PCTFE / Aluminium, zabezpieczone przed otwarciem przez dzieci.
Wielkość opakowania: pudełko na 28 dni zawierające 56 kapsułek (2 blistry po 28 kapsułek).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 maja 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Millmount Healthcare Limited (nazwa handlowa: PCI Pharma Services)
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Copiktra 15 mg kapsułki twarde
duwelisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 15 mg duwelisybu (jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 kapsułek twardych (2 blistry po 28 kapsułek, każdy)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1542/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Copiktra 15 mg kapsułki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OKŁADKACH ZEWNĘTRZNYCH ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY

OKŁADKA ZEWNĘTRZNA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Copiktra 15 mg kapsułki twarde
duwelisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 15 mg duwelisybu (jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

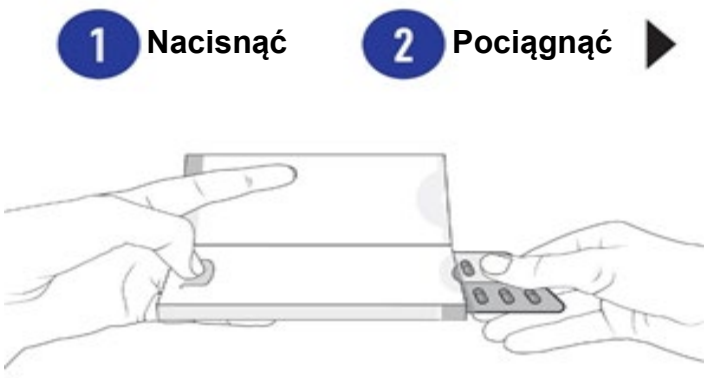
4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.

1. Tu nacisnąć i przytrzymać.



INSTRUKCJA OTWIERANIA
1. Delikatnie nacisnąć przycisk kciukiem i przytrzymać.
2. Wyciągnąć blister z lekiem.
3. Odnaleźć na blistrze kapsułkę przeznaczoną na dany dzień, wycisnąć ją i przyjąć.
4. Wsunąć blister z powrotem do opakowania, w celu zamknięcia.

2. Tu wyciągnąć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1542/001

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Copiktra 15 mg kapsułki twarde
duwelisyb

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Secura Bio Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Copiktra 25 mg kapsułki twarde
duwelisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg duwelisybu (jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 kapsułek twardych (2 blistry po 28 kapsułek, każdy)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1542/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Copiktra 25 mg kapsułki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OKŁADKACH ZEWNĘTRZNYCH ZAWIERAJĄCYCH BLISTRY

OKŁADKA ZEWNĘTRZNA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Copiktra 25 mg kapsułki twarde
duwelisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg duwelisybu (jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.

1. Tu nacisnąć i przytrzymać.



INSTRUKCJA OTWIERANIA
1. Delikatnie nacisnąć przycisk kciukiem i przytrzymać.
2. Wyciągnąć blister z lekiem.
3. Odnaleźć na blistrze kapsułkę przeznaczoną na dany dzień, wycisnąć ją i przyjąć.
4. Wsunąć blister z powrotem do opakowania, w celu zamknięcia.

2. Tu wyciągnąć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1542/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Copiktra 25 mg kapsułki twarde
duwelisyb

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Secura Bio Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Copiktra 15 mg kapsułki twarde
Copiktra 25 mg kapsułki twarde
duwelisyb

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Copiktra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Copiktra
3. Jak przyjmować lek Copiktra
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Copiktra
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Copiktra i w jakim celu się go stosuje

Copiktra to lek przeciwnowotworowy zawierający substancję czynną duwelisyb. Lek blokuje działanie enzymów niezbędnych do wzrostu i przeżywania limfocytów B (będących rodzajem krwinek białych). W przypadku niektórych zmienionych nowotworowo krwinek białych enzymy te są nadaktywne, a blokując je, lek Copiktra może zabijać i zmniejszać liczbę zmienionych nowotworowo limfocytów B.

Lek Copiktra jest stosowany w leczeniu nowotworów limfocytów B nazywanych:
- przewlekłą białaczką limfocytową (lub chłoniak z małych limfocytów B);
- chłoniakiem grudkowym.

W przypadku tych chorób limfocyty B namnażają się za szybko i żyją za długo, więc w krwiobiegu i węzłach chłonnych gromadzi się ich zbyt wiele. Lek Copiktra stosuje się, gdy pacjentowi wcześniej podano co najmniej dwie inne terapie, które nie zadziałały bądź przestały działać.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Copiktra

Kiedy nie przyjmować leku Copiktra
- jeśli pacjent ma uczulenie na duwelisyb lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem leku Copiktra.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Copiktra należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie — należy je wyleczyć przed rozpoczęciem przyjmowania leku Copiktra;
- jeśli pacjent ma zaburzenia jelitowe;
- jeśli u pacjenta występują choroby płuc lub problemy z oddychaniem.

Zakażenia
W czasie leczenia lekiem Copiktra zakażenia występują często, mogą być ciężkie i prowadzić do zgonu. W przypadku wystąpienia gorączki, dreszczy lub innych objawów zakażenia w trakcie leczenia lekiem Copiktra należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Lekarz może zalecić pacjentowi stosowanie innego leku zapobiegającego pewnego rodzaju zakażeniom w czasie przyjmowania leku Copiktra.

Biegunka lub zapalenie jelita
W czasie leczenia lekiem Copiktra biegunka lub zapalenie jelita (grubego) występują często, mogą być ciężkie i prowadzić do zgonu. W przypadku nowo występującej lub nasilającej się biegunki, występowania śluzu bądź krwi w stolcu lub silnego bólu brzucha należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Lekarz lub farmaceuta mogą zalecić pacjentowi stosowanie leku łagodzącego biegunkę i sprawdzać stan pacjenta co najmniej raz w tygodniu. Jeśli występuje silna biegunka lub leki przeciwbiegunkowe nie działają, może być konieczne zastosowanie leku steroidowego.

Reakcje skórne
Lek Copiktra może wywoływać wysypki i inne reakcje skórne, które mogą być ciężkie i prowadzić do zgonu. Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o nowo występującej lub nasilającej się wysypce skórnej bądź o innych reakcjach skórnych pojawiających się w czasie leczenia lekiem Copiktra, w tym o:
- bolesnych ranach lub owrzodzeniach na skórze, wargach lub w jamie ustnej;
- ciężkiej wysypce z pęcherzami lub łuszczącą się skórą;
- swędzącej wysypce;
- wysypce, której towarzyszy gorączka.

Lekarz może zalecić pacjentowi stosowanie leków, w tym leków steroidowych, w celu leczenia wysypki skórnej lub innych reakcji skórnych.

Zapalenie płuc
Lek Copiktra może wywoływać zapalenie płuc, które może być ciężkie i prowadzić do zgonu. W przypadku nowo występujących lub nasilających się kaszlu bądź trudności z oddychaniem należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Lekarz może przeprowadzić badania dotyczące czynności płuc, jeśli pacjent ma trudności z oddychaniem. W przypadku wystąpienia zapalenia płuc z przyczyn innych niż zakażenie lekarz może zalecić pacjentowi stosowanie leku steroidowego.

Podwyższone stężenie enzymów wątrobowych
Lek Copiktra może prowadzić do nieprawidłowych wyników badań krwi dotyczących wątroby. Lekarz będzie sprawdzał, czy występują zaburzenia wątroby w trakcie leczenia lekiem Copiktra. W przypadku pojawienia się objawów zaburzenia wątroby, w tym zażółcenia powłok skórnych i białkówek oczu (żółtaczki), bólu brzucha, łatwiejszego niż zwykle powstawania siniaków i krwawienia, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

Liczba komórek krwi
U pacjentów leczonych lekiem Copiktra może wystąpić mała liczba krwinek białych (neutropenia) oraz spadek liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość lub anemia). Oba przypadki mogą być ciężkie. Lekarz będzie regularnie wykonywał badania krwi pacjenta. W przypadku wystąpienia gorączki, jakichkolwiek objawów zakażenia, uczucia zmęczenia, zawrotów głowy lub bólu głowy należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z opisanych powyżej ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia lekiem Copiktra lekarz może wstrzymać leczenie, zmienić dawkę leku albo całkowicie przerwać leczenie lekiem Copiktra.

Dzieci i młodzież
Nie należy podawać leku Copiktra dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej grupie wiekowej.

Lek Copiktra a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Wynika to z tego, że lek Copiktra może wpływać na sposób działania innych leków, a niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Copiktra.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:
- **alfentanyl, fentanyl, metadon, buprenorfina/nalokson** — leki o działaniu przeciwbólowym;
- **alfuzosyna** — lek stosowany w przypadku rozrostu gruczołu krokowego;
- **amiodaron, beprydyl, dizopiramid, lidokaina, chinidyna** — leki stosowane w przypadku chorób serca;
- **amlodypina, diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, werapamil** — leki stosowane w przypadku wysokiego ciśnienia krwi i chorób serca;
- **amprenawir, atazanawir, darunawir, efawirenz, etrawiryna, fosamprenawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir** — leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV;
- **aprepitant** — lek zapobiegający wymiotom;
- **boceprewir, telaprewir** — leki stosowane w przypadku wirusowego zapalenia wątroby typu C;
- **bozentan** — lek stosowany w przypadku nadciśnienia płucnego (choroby, która powoduje trudności z oddychaniem);
- **budezonid, flutykazon** — leki steroidowe stosowane w przypadku kataru siennego i astmy — oraz **salmeterol** — lek stosowany w przypadku astmy;
- **buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem** — leki stosowane w przypadku zaburzeń układu nerwowego;
- **karbamazepina, mefenytoina, fenytoina** — leki o działaniu przeciwdrgawkowym;
- **cyklosporyna, syrolimus, takrolimus** — leki zapobiegające odrzuceniu przeszczepionego narządu;
- **cyprofloksacyna, klarytromycyna, erytromycyna, nafcylina, telitromycyna** — leki stosowane w przypadku zakażeń bakteryjnych;
- **cyzapryd** — lek stosowany w przypadku niektórych chorób żołądka;
- **kolchicyna** — lek stosowany w przypadku dny moczanowej;
- **koniwaptan** — lek stosowany w przypadku chorób serca;
- **dabigatran, warfaryna** — leki o działaniu przeciwzakrzepowym;
- **dazatynib, imatynib, nilotynib, paklitaksel, winblastyna, winkrystyna** — leki stosowane w przypadku nowotworów;
- **dihydroergotamina, ergotamina** — leki stosowane w przypadku migrenowych bólów głowy;
- **flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol** — leki stosowane w przypadku zakażeń grzybiczych;
- **midazolam, triazolam** — leki, które przyjmowane są doustnie, są stosowane nasennie lub przeciwlękowo;
- **modafinil** — lek stosowany w przypadku nadmiernej senności;
- **hormonalne leki antykoncepcyjne do stosowania doustnego lub w postaci implantów** — stosowane w celu zapobiegania ciąży;

- **pimozyd** — lek stosowany w przypadku występowania zaburzonych myśli lub uczuć;
- **kwetiapina** — lek stosowany w przypadku schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej lub ciężkich zaburzeń depresyjnych;
- **ryfabutyna, ryfampicyna** — leki stosowane w przypadku zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy;
- **syldenafil, tadalafil** — leki stosowane w przypadku impotencji i nadciśnienia płucnego (choroby, która powoduje trudności z oddychaniem);
- **leki z grupy statyn, np. atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna** — stosowane w celu obniżenia stężenia cholesterolu;
- **ziele dziurawca** (*Hypericum perforatum*) — lek ziołowy stosowany w przypadku depresji i lęku;
- **trazodon** — lek stosowany w przypadku depresji.

Stosowanie leku Copiktra z jedzeniem i piciem
Należy unikać picia soku grejpfrutowego. Może on mieć negatywny wpływ na działanie leku Copiktra.

Ciąża
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Przed przyjęciem leku Copiktra należy przeprowadzić test ciążowy.

Należy unikać stosowania leku Copiktra w czasie ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia lekiem Copiktra, powinna niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy lek Copiktra przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Podczas leczenia lekiem Copiktra i przez co najmniej miesiąc od otrzymania ostatniej dawki nie należy karmić piersią.

Antykoncepcja
Podczas leczenia lekiem Copiktra i przez co najmniej miesiąc od otrzymania ostatniej dawki należy stosować skuteczną antykoncepcję, która obejmuje co najmniej dwie niezawodne metody antykoncepcji.

Pigułki antykoncepcyjne
Nie wiadomo, czy lek Copiktra obniża skuteczność pigułek antykoncepcyjnych. Jeśli w czasie leczenia lekiem Copiktra pacjentka przyjmuje pigułki antykoncepcyjne, musi także stosować barierową metodę antykoncepcji (np. prezerwatywę). Należy zasięgnąć porady lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Copiktra prawdopodobnie nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

3. Jak przyjmować lek Copiktra

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka leku Copiktra to 25 mg przyjmowane doustnie dwa razy na dobę. Lekarz może jednak zmienić dawkę leku Copiktra lub zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku w przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych. Nie należy zmieniać dawki leku Copiktra ani przerywać jego stosowania bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Kapsułki leku Copiktra należy połykać w całości.
Nie otwierać, nie łamać ani nie żuć kapsułek. Lek Copiktra można przyjmować w trakcie posiłku lub między posiłkami. W przypadku trudności z połykaniem kapsułek należy porozmawiać z lekarzem lub opiekunem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Copiktra
W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Copiktra należy natychmiast zwrócić się do lekarza lub farmaceuty albo zgłosić się na oddział ratunkowy najbliższego szpitala. Należy zabrać ze sobą lek i tę ulotkę, aby móc łatwo udzielić informacji o przyjętym leku.

Pominięcie przyjęcia leku Copiktra
Należy uważać, aby nie pominąć dawki leku Copiktra. Jeśli od pominięcia dawki leku Copiktra upłynęło mniej niż 6 godzin — natychmiast przyjąć pominiętą dawkę, a kolejną przyjąć o zwykłej porze. Jeśli od pominięcia dawki upłynęło ponad 6 godzin — odczekać i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

Przerwanie przyjmowania leku Copiktra
Nie przerywać przyjmowania tego leku bez zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, także ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie.

W przypadku wystąpienia któregoś z poniższych działań należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną:
- gorączka, dreszcze lub inne objawy zakażenia;
- nowo występująca lub nasilająca się biegunka, śluz lub krew w stolcu bądź silny ból brzucha;
- nowo występująca lub nasilająca się wysypka skórna bądź inne reakcje skórne, w tym:
  - bolesne rany lub owrzodzenia na skórze, wargach lub w jamie ustnej;
  - ciężka wysypka z pęcherzami lub łuszczącą się skórą;
  - wysypka, której towarzyszą swędzenie lub gorączka;
- nowo występujące lub nasilające się kaszel bądź trudności z oddychaniem.

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):
- zakażenie górnych i dolnych dróg oddechowych, zakażenie (zapalenie) płuc;
- spadek liczby niektórych krwinek białych (neutropenia);
- spadek liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość);
- spadek liczby komórek krwi, które odpowiadają za jej krzepnięcie (małopłytkowość);
- obniżone łaknienie;
- ból głowy;
- duszność;
- kaszel;
- zapalenie jelit (jelita grubego), biegunka (wodniste, luźne lub miękkie stolce), wymioty, nudności, ból brzucha;
- utrudnione oddawanie stolca (zaparcia);
- wysypka skórna, której czasami towarzyszą pęcherze;
- ból mięśni, kości (ból mięśniowo-szkieletowy) i stawów (artralgia);

- gorączka;
- uczucie zmęczenia lub osłabienia;
- wzrost stężenia specyficznego białka we krwi, które jest wskaźnikiem czynności trzustki;
- wzrost aktywności enzymów wątrobowych w badaniach krwi.

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):
- zakażenie, które może rozprzestrzenić się na ważne narządy i spowodować zaburzenie ich czynności (posocznica);
- zapalenie płuc (zapalenie tkanki płuc, odznaczające się kaszlem i trudnościami w oddychaniu).

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów):
- ciężkie, potencjalnie prowadzące do zgonu łuszczenie się skóry (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa i Johnsona, osutka polekowa przebiegająca ze zwiększeniem liczby krwinek białych [eozynofilia] i objawami dotyczącymi całego organizm).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Copiktra

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Copiktra
- Substancją czynną leku jest duwelisyb. Każda kapsułka twarda zawiera 15 mg albo 25 mg duwelisybu (jednowodnego).
- Pozostałe składniki to:
  zawartość kapsułki: krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna;
  otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek, czerwony (E 172);
  czarny tusz drukarski: szelak, żelaza tlenek, czarny (E 172), glikol propylenowy, amonu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Copiktra i co zawiera opakowanie

Copiktra 15 mg kapsułki twarde
- Nieprzezroczysta, różowa kapsułka z naniesionym czarnym tuszem nadrukiem „duv 15 mg" na korpusie.
- Wielkość opakowania: pudełko na 28 dni zawierające 56 kapsułek (2 blistry po 28 kapsułek).

Copiktra 25 mg kapsułki twarde

- Nieprzezroczysta kapsułka z białym do prawie białego korpusem i pomarańczową zatyczką z naniesionym czarnym tuszem nadrukiem „duv 25 mg” na korpusie.
- Wielkość opakowania: pudełko na 28 dni zawierające 56 kapsułek (2 blistry po 28 kapsułek).

Podmiot odpowiedzialny
Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlandia

Wytwórca
Millmount Healthcare Limited (nazwa handlowa: PCI Pharma Services)
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irlandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.