

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Copiktra 15 mg hårde kapsler
Copiktra 25 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Copiktra 15 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 15 mg duvelisib (som monohydrat).

Copiktra 25 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder 25 mg duvelisib (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Copiktra 15 mg hårde kapsler

Uigennemsigtige, lyserøde, hårde gelatinekapsler i str. 2 præget med "duv 15 mg" i sort blæk. Dimensioner: ca. 18 mm x 6 mm (længde og diameter).

Copiktra 25 mg hårde kapsler

Uigennemsigtige, hvide til råhvide og orange, hårde gelatinekapsler i str. 2 præget med "duv 25 mg" i sort blæk. Dimensioner: ca. 18 mm x 6 mm (længde og diameter).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Copiktra som enkeltstofbehandling er indiceret til behandling af voksne patienter med:

- Recidiveret eller refraktær kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) efter mindst to tidligere behandlinger (se pkt. 4.4 og 5.1).
- Follikulært lymfom (FL), der er refraktært over for mindst to tidligere systemiske behandlinger (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Copiktra bør udføres af en læge med erfaring i brug af lægemidler mod kræft.

Dosering

Den anbefalede dosis er 25 mg duvelisib to gange dagligt. En serie består af 28 dage. Behandlingen bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Forsinkede eller glemte doser

Patienterne skal have at vide, at hvis de har glemt en dosis i under 6 timer, skal den glemte dosis tages med det samme, og den næste dosis tages efter den sædvanlige plan. Hvis de har glemt en dosis i mere end 6 timer, skal de vente med at tage en dosis til det næste planlagte doseringstidspunkt.

Dosisændring ved samtidig anvendelse af CYP3A4-hæmmere

Dosen af Copiktra bør reduceres til 15 mg to gange dagligt ved samtidig administration af stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol) (se pkt. 4.5). Det er ikke nødvendigt at justere dosis ved samtidig administration af moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. fluconazol), men der bør overvåges tæt for potentielle bivirkninger ved duvelisib.

Dosisjustering i tilfælde af bivirkninger

Toksiciteter bør håndteres som vist i 1 med dosisreduktion, pausering eller seponering af Copiktra.

Tabel 1: Dosisændringer for Copiktra og håndtering af toksiciteter

Toksicitet	Sværhedsgrad	Anbefalet håndtering
Ikke-hæmatologiske bivirkninger		
Infektioner	Infektion \geq grad 3	<ul style="list-style-type: none">• Pausér Copiktra indtil bedring• Genoptag behandlingen ved samme eller reduceret dosis (25 mg eller 15 mg to gange dagligt)
	Klinisk CMV-infektion eller viræmi (positiv PCR- eller antigenest)	<ul style="list-style-type: none">• Pausér Copiktra indtil bedring• Genoptag behandlingen ved samme eller reduceret dosis (25 mg eller 15 mg to gange dagligt)• Hvis Copiktra genoptages, overvåges patienten for CMV-reakivering (ved PCR- eller antigenest) mindst en gang om måneden. I kliniske studier af iNHL, FL (IPI-145-06) og CLL/SLL (IPI-145-07) sås sammenlignelige resultater ved at starte i samme dosis og i reduceret dosis
	PJP	<ul style="list-style-type: none">• Ved formodet PJP pauseres Copiktra indtil vurdering• Ved bekræftet PJP seponeres Copiktra
Ikke-infektios diarré eller colitis	Let/moderat diarré (grad 1-2, op til 6 gange afføring pr. dag mere end ved <i>baseline</i>), der reagerer på diarrémidler	<ul style="list-style-type: none">• Ingen dosisændring• Indled om nødvendigt understøttende behandling med diarrémiddel• Overvåg patienten mindst en gang om ugen indtil bedring
	ELLER asymptomatisk (grad 1) colitis	
	Let/moderat diarré (grad 1-2, op til 6 gange afføring pr. dag mere end ved <i>baseline</i>), der ikke reagerer på diarrémidler	<ul style="list-style-type: none">• Pausér Copiktra indtil bedring• Indled understøttende behandling med enterisk virkende steroider (f.eks. budesonid)• Overvåg patienten mindst en gang om ugen indtil bedring

Toksicitet	Sværhedsgrad	Anbefalet håndtering
		<ul style="list-style-type: none"> • Genoptag behandlingen i reduceret dosis (15 mg to gange dagligt)
	<p>Mavesmerter, slimet eller blodig afføring, ændret afføringsmønster, peritoneale tegn</p> <p>ELLER</p> <p>Svær diarré (grad 3, > 6 gange afføring pr. dag mere end ved <i>baseline</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pausér Copiktra indtil bedring • Indled understøttende behandling med enterisk virkende steroider (f.eks. budesonid) eller systemiske steroider • Overvåg patienten mindst en gang om ugen indtil bedring • Genoptag behandlingen i reduceret dosis (15 mg to gange dagligt) • Ved recidiverende diarré af grad 3 eller recidiverende colitis (uanset grad) seponeres Copiktra
	Livstruende	<ul style="list-style-type: none"> • Seponér Copiktra
Kutane reaktioner	Grad 1-2	<ul style="list-style-type: none"> • Ingen dosisændring • Indled understøttende behandling med blødgørende creme, antihistaminer (ved pruritus) eller topiske steroider • Overvåg patienten tæt
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Pausér Copiktra indtil bedring • Gennemgå alle samtidige lægemidler og seponér lægemidler, der evt. kan have bidraget til hændelsen • Indled understøttende behandling med steroider (topiske eller systemiske) og antihistaminer ved pruritus • Overvåg patienten mindst en gang om ugen indtil bedring • Genoptag behandlingen i reduceret dosis (15 mg to gange dagligt) • Hvis en svær kutan reaktion ikke bedres, forværres eller recidiverer, seponeres Copiktra
	Livstruende	<ul style="list-style-type: none"> • Seponér Copiktra
	SJS, TEN, DRESS (uanset grad)	<ul style="list-style-type: none"> • Seponér Copiktra uanset grad
Pneumonitis uden formodet infektøs årsag	Moderat (grad 2) symptomatisk pneumonitis	<ul style="list-style-type: none"> • Pausér Copiktra • Behandles med systemiske steroider • Hvis pneumonitis bedres til grad 0 eller 1, kan Copiktra genoptages i reduceret dosis (15 mg to gange dagligt) • Hvis ikke-infektøs pneumonitis recidiverer, eller hvis patienten ikke reagerer på steroidbehandling, seponeres Copiktra
	Svær (grad 3) eller livstruende pneumonitis	<ul style="list-style-type: none"> • Seponér Copiktra • Behandles med systemiske steroider
Forhøjet ALAT/ASAT	3-5 × øvre normalgrænse (ULN) (grad 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Oprethold Copiktra-dosen • Overvåg patienten mindst en gang om ugen indtil bedring til < 3 × ULN
	> 5-20 × ULN (grad 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Pausér Copiktra, og overvåg patienten mindst en gang om ugen indtil bedring til < 3 × ULN

Toksicitet	Sværhedsgrad	Anbefalet håndtering
		<ul style="list-style-type: none"> • Genoptag Copiktra i samme dosis (25 mg to gange dagligt) ved første forekomst eller i reduceret dosis (15 mg to gange dagligt) ved efterfølgende forekomster
	> 20 × ULN (grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Seponér Copiktra
Hæmatologiske bivirkninger		
Neutropeni	Absolut neutrofilital (ANC) 0,5-1,0 × 10 ⁹ /l	<ul style="list-style-type: none"> • Oprethold Copiktra-dosen • Overvåg ANC mindst en gang om ugen
	ANC under 0,5 × 10 ⁹ /l	<ul style="list-style-type: none"> • Pausér Copiktra • Overvåg ANC indtil bedring til > 0,5 × 10⁹/l • Genoptag Copiktra i samme dosis (25 mg to gange dagligt) ved første forekomst eller i reduceret dosis (15 mg to gange dagligt) ved efterfølgende forekomster
Trombocytopeni	Blodpladetæl 25 til < 50 × 10 ⁹ /l (grad 3) med grad 1-blødning	<ul style="list-style-type: none"> • Ingen dosisændring • Overvåg blodpladetæl mindst en gang om ugen
	Blodpladetæl 25 til < 50 × 10 ⁹ /l (grad 3) med grad 2-blødning eller Blodpladetæl < 25 × 10 ⁹ /l (grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Pausér Copiktra • Overvåg blodpladetæl indtil bedring til ≥ 25 × 10⁹/l og ophør af blødning (hvis relevant) • Genoptag Copiktra i samme dosis (25 mg to gange dagligt) ved første forekomst eller i reduceret dosis (15 mg to gange dagligt) ved efterfølgende forekomster

Forkortelser: ALAT = alaninaminotransferase, ANC = absolut neutrofilital, ASAT = aspartataminotransferase, CMV = cytomegalovirus, DRESS = medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer, PCR = polymerasekædereaktion, PJP = *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, SJS = Stevens-Johnsons syndrom, TEN = toksisk epidermal nekrolyse, ULN = øvre normalgrænse

Bemærk: Hvis doseringen pauseres i > 42 dage på grund af behandlingsrelateret toksicitet, skal behandlingen seponeres permanent

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis specifikt hos ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen data om svært nedsat nyrefunktion og terminal nyresygdom med eller uden dialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis hos patienter med nedsat leverfunktion (Child-Pugh A, B og C) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Duvelisibs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Det er ikke relevant at anvende duvelisib hos den pædiatriske population til indikationen CLL og FL.

Administration

Copiktra er til oral anvendelse og kan tages med eller uden mad. Kapslerne skal synkes hele. Patienterne skal have at vide, at de ikke må åbne, knuse eller tygge kapslerne.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Duvelisibs sikkerhed og virkning efter tidligere brug af idelalisib er ikke fastlagt.

Infektioner

Alvorlige infektioner, herunder med dødelig udgang, er set hos patienter i behandling med duvelisib. De hyppigste alvorlige infektioner var pneumoni, sepsis og infektion i de nedre luftveje. Den mediane tid til debut, uanset infektionens grad, var 3 måneder, idet 75 % af tilfældene sås inden for 6 måneder (se pkt. 4.8).

Alle infektioner bør behandles inden påbegyndelse af duvelisib. Patienterne bør overvåges for infektion, herunder respiratoriske tegn og symptomer, under hele behandlingen. Patienterne skal have at vide, at de skal kontakte lægen med det samme, hvis de får nye eller forværrede infektioner (se 1 vedrørende håndtering).

Alvorlige tilfælde af PJP-pneumoni, herunder med dødelig udgang, er set hos patienter i behandling med duvelisib. Profylakse mod PJP bør derfor administreres til alle patienter (se 1). CMV-reakivering/-infektion er set hos patienter i behandling med duvelisib. Profylaktiske antivirale lægemidler bør overvejes under behandlingen for at forebygge CMV-infektion, herunder CMV-reakivering (se 1).

Anbefalet profylakse

Alle infektioner bør behandles inden påbegyndelse af duvelisib. Patienterne bør overvåges for infektion, herunder luftvejssymptomer, under hele behandlingen. Patienterne skal have at vide, at de skal kontakte lægen med det samme, hvis de får nye eller forværrede infektioner (se 1 vedrørende håndtering).

Der bør gives profylakse mod PJP under behandling med duvelisib. Efter endt behandling med duvelisib bør profylakse mod PJP fortsættes, indtil det absolutte CD4+ T-celletal er på over 200 celler/ μ l.

Duvelisib bør pauseres hos patienter med formodet PJP, uanset grad, og seponeres, hvis PJP bekræftes.

Profylaktiske antivirale lægemidler bør overvejes under behandling med duvelisib for at forebygge CMV-infektion, herunder CMV-reakivering.

Diarré eller colitis

Alvorlige tilfælde af diarré eller colitis, herunder med dødelig udgang, er set hos patienter i behandling med duvelisib. Den mediane tid til debut, uanset graden af diarré eller colitis, var 4 måneder, idet 75 % af tilfældene sås inden for 8 måneder. Den mediane varighed af hændelsen var 0,5 måned. Patienterne skal have at vide, at de skal kontakte lægen, hvis de oplever nye eller forværrede tilfælde af diarré (se 1 vedrørende håndtering) (se pkt. 4.8).

Kutane reaktioner

Alvorlige kutane reaktioner, herunder med dødelig udgang, er set hos patienter i behandling med duvelisib. Dødelige tilfælde omfattede medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer

(DRESS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Den mediane tid til debut, uanset graden af den kutane reaktion, var 3 måneder, med en median varighed af hændelsen på 1 måned (se pkt. 4.8).

Karakteristikaene ved de alvorlige kutane hændelser blev fortrinsvis beskrevet som pruritiske, erytematøse eller makulopapuløse. Mindre almindelige karakteristika omfattede eksantem, deskvamation, erythrodermi, hudeksfoliation, nekrose af keratinocytter og papuløst udslæt. Patienterne skal have at vide, at de skal kontakte lægen, hvis de får nye eller forværrede kutane reaktioner (se 1 vedrørende håndtering). Alle samtidigt anvendte lægemidler bør gennemgås, og lægemidler, der evt. kan have bidraget til hændelsen, bør seponeres.

Pneumonitis

Alvorlig pneumonitis uden nogen tilsyneladende infektiøs årsag, herunder tilfælde med dødelig udgang, er set hos patienter i behandling med duvelisib. Den mediane tid til debut, uanset graden af pneumonitis, var 4 måneder, idet 75 % af tilfældene sås inden for 9 måneder (se pkt. 4.8). Den mediane varighed af hændelsen var 1 måned, idet 75 % af tilfældene fortog sig efter 2 måneder (se 1 for håndtering).

Levertoksicitet

Forhøjet ALAT og/eller ASAT af grad 3 eller 4 sås hos patienter i behandling med duvelisib. 2 % af patienterne havde både ALAT eller ASAT over 3 x ULN og total bilirubin over 2 x ULN. Den mediane tid til debut af forhøjede aminotransferaser, uanset grad, var 2 måneder, med en median varighed af hændelsen på 1 måned. Leverfunktionen bør overvåges en gang om måneden under behandling med duvelisib, navnlig under de første tre måneders behandling. Retningslinjen gælder patienter, der kun har forhøjet ALAT og ASAT.

Neutropeni

Neutropeni af grad 3 eller 4 er set hos patienter i behandling med duvelisib. Den mediane tid til debut af neutropeni af grad ≥ 3 var 2 måneder, idet 75 % af tilfældene sås inden for 4 måneder. Neutrofilallet bør overvåges mindst hver 2. uge under de første 2 måneders behandling med duvelisib.

CYP3A4-induktorer

Eksposeringen for duvelisib kan være nedsat ved samtidig administration af stærke CYP3A-inducere. Da en reduceret plasmakoncentration af duvelisib kan føre til nedsat virkning, bør samtidig administration af duvelisib og stærke CYP3A-inducere undgås (se pkt. 4.5).

CYP3A-substrater

Duvelisib og dets vigtigste metabolit, IPI-656, er stærke CYP3A4-hæmmere. Duvelisib har derfor potentiale til at interagere med lægemidler, der metaboliseres af CYP3A, hvilket kan give øgede serumkoncentrationer af de andre lægemidler (se pkt. 4.5). Når duvelisib administreres samtidig med andre lægemidler, skal produktresuméet for de andre lægemidler konsulteres for anbefalinger, hvad angår samtidig administration af CYP3A4-hæmmere. Samtidig administration af duvelisib og følsomme CYP3A-substrater bør undgås, idet andre lægemidler, der er mindre følsomme over for hæmning af CYP3A4, om muligt bør anvendes i stedet for.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers indvirkning på duvelisibs farmakokinetik

Stærke og moderate CYP3A4-induktorer

Ved samtidig administration én gang dagligt i 7 dage af 600 mg rifampin (en stærk CYP3A-induktor) og en enkelt oral dosis duvelisib på 25 mg hos raske voksne (N = 13) faldt C_{\max} for duvelisib med 66 % og AUC med 82 %. Ved samtidig administration af en stærk CYP3A-induktor falder arealet

under kurven (AUC) for duvelisib (se pkt. 5.2), hvilket kan reducere duvelisibs virkning. Samtidig administration af duvelisib og stærke CYP3A4-induktorer (f.eks. apalutamid, carbamazepin, enzalutamid, mitotan, phenytoin, rifampin og prikbladet perikum) bør undgås.

Ved samtidig administration to gange dagligt i 10 dage af 200 mg etravirin (en moderat CYP3A4-induktor) og en enkelt oral dosis duvelisib på 25 mg hos raske voksne (N = 20) faldt C_{max} for duvelisib med 16 % og AUC med 35 %. Ved samtidig administration af duvelisib og moderate CYP3A4-induktorer falder AUC for duvelisib mindre end 1,5 gange, og dosisreduktion anbefales ikke. Eksempler på moderate CYP3A4-induktorer er bosentan, efavirenz, etravirin, phenobarbital og primidon. Hvis det er nødvendigt at anvende en moderat CYP3A4-induktor, bør patienten overvåges tæt for potentielt manglende virkning. Eksempler: bosentan, efavirenz, etravirin, phenobarbital og primidon.

Stærke og moderate CYP3A4-hæmmere

Ved samtidig administration af den stærke CYP3A4-hæmmer ketoconazol (i en dosis på 200 mg to gange dagligt i 5 dage) og en enkelt oral dosis duvelisib på 10 mg hos raske voksne (n = 16) øgedes C_{max} for duvelisib med 1,7 gange og AUC med 4 gange. På grund af tidsafhængig CYP3A4-autohæmning falder duvelisibs følsomhed over for moderate og stærke CYP3A4-hæmmere under *steady state*-betingelser. Ud fra fysiologibaseret farmakokinetisk (PBPK)-modellering og -simulering skønnes stigningen i eksponering for duvelisib at være ca. 1,6 gange ved *steady state* hos kræftpatienter ved samtidig anvendelse af stærke CYP3A4-hæmmere som f.eks. ketoconazol og itraconazol.

Dosen af duvelisib bør reduceres til 15 mg to gange dagligt ved samtidig administration af en stærk CYP3A4-hæmmer (se pkt. 4.2) (f.eks. ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazol, nefazodon, cobicistat, voriconazol og posaconazol samt grapefrugtjuice).

Ud fra PBPK-modellering og -simulering skønnes der ikke at være nogen klinisk signifikant indvirkning på eksponeringen for duvelisib fra samtidigt administrerede moderate CYP3A4-hæmmere. Dosisreduktion af duvelisib er ikke nødvendig ved samtidig administration af moderate CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.2) (f.eks. aprepitant, ciprofloxacin, conivaptan, crizotinib, cyclosporin, diltiazem, dronedaron, erythromycin, fluconazol, fluvoxamin, imatinib, tofisopam og verapamil).

Duvelisibs indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik

CYP3A4-substrater

Ved samtidig administration af flere doser duvelisib på 25 mg to gange dagligt i 5 dage og en enkelt oral dosis midazolam på 2 mg (et følsomt CYP3A4-substrat) hos raske voksne (N = 14) øgedes AUC for midazolam med 4,3 gange og C_{max} med 2,2 gange. PBPK-simuleringer hos kræftpatienter under *steady state*-betingelser har vist, at C_{max} og AUC for midazolam vil stige med hhv. ca. 2,5 gange og ≥ 5 gange. Samtidig administration af midazolam og duvelisib bør undgås.

Duvelisib og dets vigtigste metabolit, IPI-656, er stærke CYP3A4-hæmmere. Dosisreduktion af CYP3A4-substrater bør overvejes ved samtidig administration af duvelisib, navnlig for lægemidler med et snævert terapeutisk indeks. Patienterne bør overvåges for tegn på toksiciteter ved det samtidigt administrerede følsomme CYP3A4-substrat. Eksempler på følsomme substrater omfatter: alfentanil, avanafil, buspiron, conivaptan, darifenacin, darunavir, ebastin, everolimus, ibrutinib, lomitapid, lovastatin, midazolam, naloxegol, nisoldipin, saquinavir, simvastatin, sirolimus, tacrolimus, tipranavir, triazolam, vardenafil, budesonid, dasatinib, dronedaron, eletriptan, eplerenon, felodipin, indinavir, lurasidon, maraviroc, quetiapin, sildenafil, ticagrelor og tolvaptan. Eksempler på moderat følsomme substrater omfatter: alprazolam, aprepitant, atorvastatin, colchicin, eliglustat, pimozid, rilpivirin, rivaroxaban og tadalafil. Denne liste er ikke udtømmende og skal kun tjene som vejledning. Produktresuméet for de andre lægemidler bør konsulteres for anbefalinger vedrørende samtidig administration af CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.4).

Hormonelle præventionsmidler

Det vides ikke, om duvelisib reducerer virkningen af hormonelle præventionsmidler. Kvinder, der bruger hormonelle præventionsmidler, skal derfor have at vide, at de også skal bruge en barrieremethode som ekstra prævention (se pkt. 4.6).

Protonpump hæmmere

Farmakokinetiske populationsanalyser har vist, at protonpump hæmmere (PPI'er) ikke påvirker eksponeringen for Copiktra. PPI'er kan administreres samtidig med duvelisib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af duvelisib hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet, ved klinisk relevante eksponeringer (se pkt. 5.3). Som forsigtighedsforanstaltning anbefales det at undgå anvendelse af Copiktra under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om duvelisib og dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning bør ophøre under behandling med Copiktra og i mindst 1 måned efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om duvelisibs indvirkning på fertiliteten. Hos rotter sås en virkning på testiklerne, men ikke hos aber.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Copiktra påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger (incidens $\geq 20\%$) er diarré eller colitis, neutropeni, udslæt, træthed, feber, hoste, kvalme, infektion i de øvre luftveje, pneumoni, muskuloskeletale smerter og anæmi.

De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger var pneumomi, colitis og diarré.

Oversigt over bivirkninger

De indberettede bivirkninger ved behandling med duvelisib er vist efter systemorganklasse og hyppighed i 2. Hyppigheden defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældnen ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2: Bivirkninger, der er indberettet hos patienter med hæmatologiske maligniteter i behandling med duvelisib (N = 442)

Systemorganklasse/foretrukken term eller bivirkning	Alle grader	Grad 3 eller derover
Infektioner og parasitære sygdomme		
Infektion i de nedre luftveje ¹	Meget almindelig	Almindelig

Systemorganklasse/foretrukken term eller bivirkning	Alle grader	Grad 3 eller derover
Sepsis	Almindelig	Almindelig
Infektion i de øvre luftveje ¹	Meget almindelig	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem		
Neutropeni ¹	Meget almindelig	Meget almindelig
Anæmi ¹	Meget almindelig	Meget almindelig
Trombocytopeni ¹	Meget almindelig	Meget almindelig
Metabolisme og ernæring		
Nedsat appetit	Meget almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet		
Hovedpine ¹	Meget almindelig	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum		
Dyspnø ¹	Meget almindelig	Almindelig
Pneumonitis ²	Almindelig	Almindelig
Hoste ¹	Meget almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen		
Diarré/colitis ³	Meget almindelig	Meget almindelig
Kvalme ¹	Meget almindelig	Ikke almindelig
Opkastning	Meget almindelig	Almindelig
Mavesmerter ¹	Meget almindelig	Almindelig
Forstoppelse	Meget almindelig	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv		
Udslæt ⁴	Meget almindelig	Almindelig
Pruritus ¹	Almindelig	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Muskuloskeletale smerter ¹	Meget almindelig	Almindelig
Artralgi	Meget almindelig	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Feber	Meget almindelig	Almindelig
Træthed ¹	Meget almindelig	Almindelig
Undersøgelser		
Forhøjet lipase	Almindelig	Almindelig
Forhøjede aminotransferaser ⁵	Meget almindelig	Almindelig

¹ Samlebetegnelse for reaktioner, der omfatter flere foretrukne termer

² Pneumonitis omfatter de foretrukne termer: pneumonitis, interstitiel lungesygdom og lungeinfiltration

³ Diarré eller colitis omfatter de foretrukne termer: colitis, enterocolitis, mikroskopisk colitis, colitis ulcerosa, diarré, hæmoragisk diarré

⁴ Udslæt omfatter de foretrukne termer: dermatitis (herunder allergisk, eksfoliativ og perivaskulær dermatitis), erytem (herunder erythema multiforme), udslæt (herunder eksfoliativt, erytematøst, follikulært, generaliseret, makulopapuløst, pruritisk og pustuløst udslæt), toksisk epidermal nekrolyse og toksisk hududslæt, medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer, lægemiddelrelateret udslæt og Stevens-Johnsons syndrom.

⁵ Forhøjede aminotransferaser omfatter de foretrukne termer: forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, stigning i aminotransferaser, hypertransaminasæmi, hepatocellulær skade, levertoksicitet

Bemærk: Hvis doseringen pauseres i > 42 dage på grund af behandlingsrelateret toksicitet, skal behandlingen seponeres permanent

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

De hyppigste alvorlige infektioner var pneumoni, sepsis og infektion i de nedre luftveje. Den mediane tid til debut, uanset infektionens grad, var 3 måneder (interval: 1 dag til 32 måneder), idet 75 % af tilfældene sås inden for 6 måneder. Infektioner bør behandles inden påbegyndelse af duvelisib. Patienterne skal have at vide, at de skal kontakte lægen, hvis de får nye eller forværrede tegn og symptomer på infektion.

For håndtering af infektioner, se pkt. 4.2 (1) og 4.4.

Diarré og colitis

Den mediane tid til debut af diarré eller colitis, uanset grad, var 4 måneder (interval: 1 dag til 33 måneder), idet 75 % af tilfældene sås inden for 8 måneder. Den mediane varighed af hændelsen var 0,5 måneder (interval: 1 dag til 29 måneder, 75. percentil: 1 måned). Patienterne skal have at vide, at de skal kontakte lægen, hvis du får ny eller forværret diarré.

Ikke-infektøs pneumonitis

Den mediane tid til debut af pneumonitis, uanset grad, var 4 måneder (interval: 9 dage-27 måneder), idet 75 % af tilfældene sås inden for 9 måneder. Den mediane varighed af hændelsen var 1 måned, idet 75 % af tilfældene fortog sig efter 2 måneder.

Duvelisib bør pauseres hos patienter, der får nye eller progredierende pulmonale tegn og symptomer som f.eks. hoste, dyspnø, hypoksi, interstitielle infiltrater på røntgen eller et fald i iltmætning på over 5 %; ætiologien bør vurderes. Hvis der er tale om infektøs pneumonitis, kan behandlingen med duvelisib genoptages i den tidligere dosis, når infektionen og de pulmonale tegn og symptomer har fortaget sig.

Svære kutane reaktioner

Den mediane tid til debut af kutane reaktioner, uanset grad, var 3 måneder (interval: 1 dag-29 måneder, 75. percentil: 6 måneder), idet den mediane varighed af hændelsen var 1 måned (interval: 1 dag-37 måneder, 75. percentil: 2 måneder). Svære kutane reaktioner omfatter udslæt, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Hvis overdosering forekommer, skal patienten overvåges for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8). Ved overdosering bør der gives almindelig understøttende behandling. Patienten bør overvåges for tegn og symptomer, idet der bør holdes øje med laboratorieparametre og vitale tegn.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K)-hæmmere, ATC-kode: L01EM04

Virkningsmekanisme

Duvelisib er en dobbelt hæmmer af fosfatidylinositol 3-kinase p110 δ (PI3K- δ) og PI3K- γ . PI3K- δ -hæmning reducerer direkte proliferation og overlevelse af maligne B-cellelinjer og primære CLL-tumorceller, mens PI3K- γ -hæmning reducerer aktiviteten af CD4⁺ T-celler og makrofager i tumorens mikromiljø, hvad angår understøttelse af de maligne B-celler. Ved 25 mg to gange dagligt er plasmaniveauet af duvelisib muligvis ikke tilstrækkeligt til at forårsage vedvarende hæmning af PI3K- γ , og PI3K- γ -hæmningens bidrag til virkning kan være begrænset.

Hjertets elektrofysiologi

Virkningen af flere doser på 25 og 75 mg duvelisib to gange dagligt på det korrigerede QT (QTc)-interval blev vurderet hos patienter med tidligere behandlede hæmatologiske maligniteter. Stigninger på > 20 ms i QTc-intervallet blev ikke observeret.

Klinisk virkning ved recidiveret eller refraktær CLL/SLL

IPI-145-07

I et randomiseret, åbent multicenterstudie (studie IPI-145-07) blev duvelisib sammenlignet med ofatumumab hos 319 voksne patienter med CLL (N = 312) eller SLL (N = 7), der havde fået mindst én tidligere behandling. Patienterne egnede sig ikke til behandling med et regime med en purinbaseret analog (iht. retningslinjerne fra National Comprehensive Cancer Network og European Society for Medical Oncology), herunder ved recidiv ≤ 36 måneder efter et regime med purinbaseret kemoimmunterapi eller ved recidiv ≤ 24 måneder efter et regime med purinbaseret monoterapi. Patienter, der tidligere havde fået BTK- eller PI3K-hæmmere, var ekskluderet fra studiet. Ingen af de inkluderede patienter havde tidligere fået behandling med BCL-2 hæmmere. I studiet blev patienterne randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten duvelisib 25 mg to gange dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet eller ofatumumab i 7 serier. Ofatumumab blev administreret intravenøst med en startdosis på 300 mg, efterfulgt en uge senere af 2.000 mg én gang ugentligt i 7 uger (7 doser) og derefter af 2.000 mg én gang hver 4. uge (4 yderligere doser). Behandling med ofatumumab ud over 7 serier var ikke tilladt, og ingen patienter fik mere end 7 serier med ofatumumab.

I den samlede studiepopulation (160, der fik duvelisib, og 159, der fik ofatumumab) var patienternes mediane alder 69 år (interval: 39-90 år); 68 % af patienterne var over 65 år, 60 % var mænd, og 92 % havde en ECOG-performancestatus på 0 eller 1 (ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group). 61 % af patienterne havde Rai-stadie $\geq I$, og 39 % havde Binet-stadie $\geq B$. Andelen af patienter, der havde ikke-muteret IGHV (Ig heavy chain V-111), var 71 %. 38 % havde fået 1 tidligere behandlingslinje, og 62 % havde fået 2 eller flere tidligere linjer. 94 % af patienterne havde fået tidligere behandling med en alkylator, idet 38 % havde fået tidligere behandling med bendamustin, og 80 % havde fået tidligere behandling med rituximab. 60 % af patienterne i duvelisibgruppen og 71 % i ofatumumabgruppen havde fået tidligere behandling med en purinanalogue (men var ikke refraktære som defineret af IwCCLL). Ved *baseline* havde 46 % af patienterne mindst én tumor ≥ 5 cm, 24 % havde dokumenteret 17p-deletion, 32 % havde dokumenteret 17p-deletion og/eller TP53-mutation, og 23 % havde dokumenteret 11q-deletion. Den mediane tid fra den indledende diagnose var 7 år (interval: 0,3-34,7 år). Den mediane tid fra den seneste recidiv-/refraktær-diagnose var 2,4 måneder (interval: 0,2-80,2 måneder). Den mediane tid fra den seneste systemiske behandling var 19,5 måneder (interval: 0,5-148,8 måneder).

Under den randomiserede behandling var den mediane varighed af eksponering for duvelisib 12 måneder (interval: 0,2-37), idet 72 % af patienterne fik mindst 6 måneders behandling med duvelisib, og 49 % fik mindst 12 måneders behandling med duvelisib. Den mediane varighed af eksponering for ofatumumab var 5 måneder (interval: < 0,1-6).

Godkendelsen af Copiktra er baseret på virknings- og sikkerhedsanalyser af patienter med mindst 2 tidligere behandlingslinjer, hvor benefit/risk-forholdet så ud til at være mere positivt i den population, der havde fået mange tidligere behandlinger, end i den samlede studiepopulation.

I denne delgruppe af patienter, der havde fået mindst 2 tidligere behandlingslinjer (95 fik duvelisib, og 101 fik ofatumumab), var patienternes mediane alder 69 år (interval: 40-90 år), idet 70 % af patienterne var over 65 år, 59 % var mænd, og 88 % havde en ECOG-performancestatus på 0 eller 1. 62 % af patienterne havde Rai-stadie $\geq I$, og 38 % havde Binet-stadie $\geq B$. Andelen af patienter, der havde ikke-muteret IGHV (Ig heavy chain V-111), var 69 %. 46 % havde fået 2 tidligere behandlingslinjer, og 54 % havde fået 3 eller flere tidligere linjer. 96 % af patienterne havde fået tidligere behandling med en alkylator, idet 51 % havde fået tidligere behandling med bendamustin, og 86 % havde fået tidligere behandling med rituximab. 70 % af patienterne i duvelisibgruppen og 77 % i ofatumumabgruppen havde fået tidligere behandling med en purinanalogue (men var ikke refraktære

som defineret af IwCCLL). Ved *baseline* havde 52 % af patienterne mindst én tumor ≥ 5 cm, 22 % havde dokumenteret 17p-deletion, 31 % havde dokumenteret 17p-deletion og/eller *TP53*-mutation, og 27 % havde dokumenteret 11q-deletion. Den mediane tid fra den indledende diagnose var 8 år (interval: 0,9-34,7 år). Den mediane tid fra den seneste recidiv-/refraktær-diagnose var 2,6 måneder (interval: 0,2-69 måneder). Den mediane tid fra den seneste systemiske behandling var 15,5 måneder (interval: 0,5-107,2 måneder).

Under den randomiserede behandling var den mediane varighed af eksponering for duvelisib 13 måneder (interval: 0,2-37), idet 80 % af patienterne fik mindst 6 måneders behandling med duvelisib, og 52 % fik mindst 12 måneders behandling med duvelisib. Den mediane varighed af eksponering for ofatumumab var 5 måneder (interval: < 0,1-6).

Virkingen var baseret på det primære endepunkt progressionsfri overlevelse (PFS) som vurderet af en uafhængig undersøgelseskomité. Patienterne i begge grupper skulle fortsat følges for sygdomsprogression efter seponering af den randomiserede behandling og frem til igangsættelse af efterfølgende kræftbehandling. Andre mål for virkning omfattede den samlede responsrate. Virkningsendepunkterne samlet responsrate (ORR) og samlet overlevelse (OS) var udpeget som centrale sekundære virkningsendepunkter og skulle kun testes sekventielt, hvis det primære endepunkt progressionsfri overlevelse var signifikant.

Resultaterne er vist i Tabel 3 og Figur 1 for den delgruppe af patienter, der havde fået to mindst tidligere behandlinger.

Tabel 3: Virkning ved CLL efter mindst to tidligere behandlinger (IPI-145-07)

Udfald	Duvelisib N = 95	Ofatumumab N = 101
PFS iht. uafhængig undersøgelseskomité		
Median PFS (95 %-KI), måneder ^a	16,4 (12,0-20,5)	9,1 (7,9-10,7)
Hazard ratio (95 %-KI), ^b duvelisib/ofatumumab	0,4 (0,27-0,59)	
p-værdi	< 0,0001	
Responsrate iht. uafhængig undersøgelseskomité		
ORR, n (%) ^c (95 %-KI)	75 (78,9) (70,7-87,1)	39 (38,6) (29,1-48,1)
CR, n (%)	0	0
PR, n (%)	75 (78,9)	39 (38,6)
p-værdi	< 0,0001	
Samlet overlevelse (OS)^d		
Median OS (95 %-KI), måneder ^a	45,2 (35,9-59,7)	46,9 (33,3-75,0)
Hazard ratio (95 %-KI), ^b duvelisib/ofatumumab p-værdi	1,1 (0,7-1,6) 0,6065	

Forkortelser: KI = konfidensinterval, CR = fuldstændigt respons, PFS = progressionsfri overlevelse, PR = delvist respons,

^a Kaplan-Meier-estimat

^b Stratificeret *Cox proportional hazards*-model med de randomiseringsstrata, der er brugt til randomisering

^c IWCLL- eller reviderede IWG-responskriterier, modificeret for behandlingsrelateret lymfocytose

^d OS-analysen omfatter data fra deltagere, der fik ofatumumab i studiet, og som efterfølgende fik duvelisib i et forlængelsesstudie (baseret på ITT-analysen). Deltagerne i begge grupper blev fortsat fulgt for samlet overlevelse efter seponering af den randomiserede behandling, uanset eventuelle efterfølgende behandlinger. OS-analysen er blevet aktualiseret iht. den afsluttende analyse med alle studiedeltagere, der udgik.

Tabel 4: Oversigt over PFS og responsrater i delgrupperne hos patienter, der havde fået mindst to tidligere behandlinger – (IPI-145-07)

Udfald iht. uafhængig undersøgelseskomité	Duvelisib	Ofatumumab
17p-deletion/TP53-mutation	N = 29	N = 30
Median PFS (95 %-KI), måneder ^a	12,8 (8,9-22,1)	8,7 (5,3-12,6)
Hazard ratio (95 %-KI), ^b duvelisib/ofatumumab	0,36 (0,18-0,72)	
ORR, (95 %-KI) ^c	72,4 (56,1-88,7)	36,7 (19,4-53,9)
Alder ≥ 65 år	N = 68	N = 69
Median PFS (95 %-KI), måneder ^a	16,4 (10,4-24,0)	9,2 (8,7-10,8)
Hazard ratio (95 %-KI), ^b duvelisib/ofatumumab	0,38 (0,24-0,61)	
ORR, (95 %-KI) ^c	77,9 (68,1-87,8)	39,1 (27,6-50,6)
Ikke-muteret IGHV	N = 65	N = 70
Median PFS (95 %-KI), måneder ^a	17,4 (12,0-24,0)	9,0 (7,3-10,7)
Hazard ratio (95 %-KI), ^b duvelisib/ofatumumab	0,27 (0,17-0,45)	
ORR, (95 %-KI) ^c	86,2 (77,8-94,6)	40 (28,5-51,5)

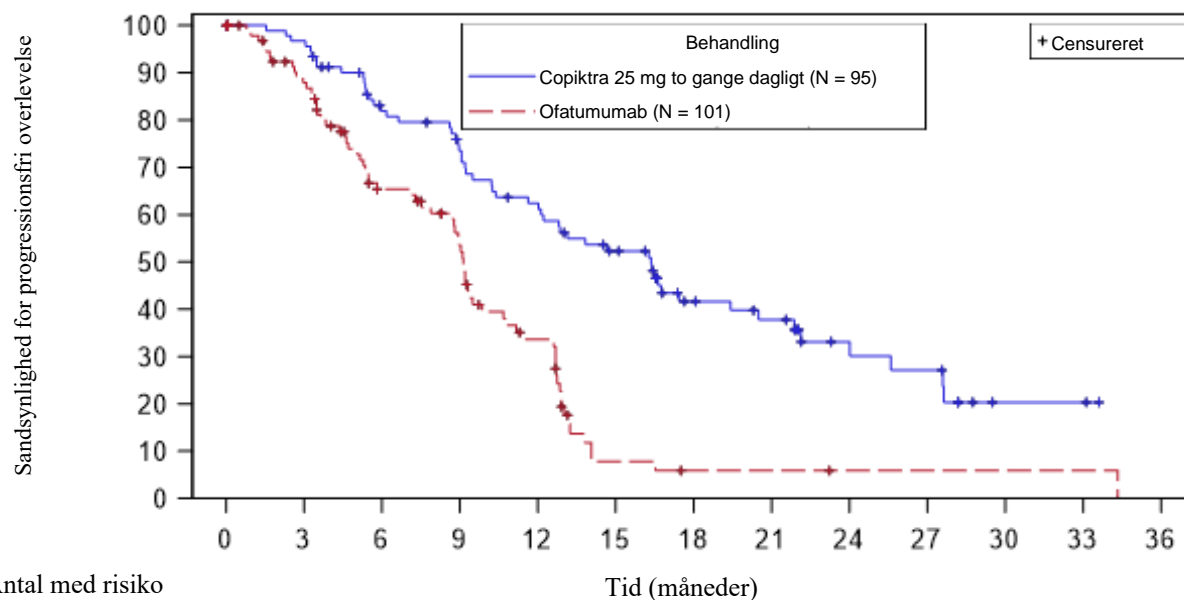
Forkortelser: KI = konfidensinterval, PFS = progressionsfri overlevelse

^a Kaplan-Meier-estimat

^b Cox proportional hazards-model

^c IWCLL- eller reviderede IWG-responskriterier, modificeret for behandlingsrelateret lymfocytose

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for PFS iht. uafhængig undersøgelseskomité hos patienter, der havde fået mindst to tidligere behandlinger (IPI-145-07)



Antal med risiko	Tid (måneder)												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Copiktra	95	88	69	60	50	39	23	19	11	9	2	2	0
Ofatumumab	101	78	52	39	22	4	2	2	1	1	1	1	0

Klinisk virkning ved recideret eller refraktært follikulært lymfom (FL)

IPI-145-06

Duvelisibs virkning hos patienter med tidligere behandlet FL er baseret på et multicenterstudie med en enkelt gruppe (studie IPI-145-06). I dette studie blev duvelisib 25 mg to gange dagligt administreret

hos 129 patienter med indolent non-Hodgkins B-celle-lymfom (iNHL, herunder: FL, n = 83, SLL, n = 28, og marginalzone-lymfom [MZL], n = 18), der var refraktære over for rituximab og over for enten kemoterapi eller radioimmunterapi. Refraktær sygdom blev defineret som mindre end delvis remission eller recidiv inden for 6 måneder efter sidste dosis. Studiet ekskluderede patienter med FL af grad 3b, storcelletransformation, tidligere allotransplantation og tidligere eksponering for en PI3K-hæmmer eller en Brutons tyrosinkinase-hæmmer.

Den mediane alder var 65 år (interval: 30-90 år), idet 50 % af deltagerne var over 65 år, 14 % var 75 år eller derover, 68 % var mænd, og 40 % havde udbredt sygdom vurderet ved *baseline* (mållæsion ≥ 5 cm). Det mediane antal tidligere behandlingslinjer var 3 (interval: 1-18), idet 96 % af patienterne var refraktære over for deres sidste behandling, og 77 % var refraktære over for 2 eller flere tidligere behandlingslinjer. 98 % af patienterne var refraktære over for rituximab, og 91 % var refraktære over for et alkylerende stof. De fleste af patienterne (ca. 75 %) havde oplevet tidligere recidiv efter deres første behandlingsregime (ingen respons på behandling, progressiv sygdom [PD] eller tid til næste behandling under 2 år). Den mediane tid fra den indledende diagnose var 4,5 år (interval 4 måneder til 27 år). De fleste af patienterne (95 %) havde en ECOG-performancestatus på 0 eller 1.

Den mediane varighed af eksponering for duvelisib var 7 måneder (interval: 0,4-45,5), idet 53 % af patienterne fik mindst 6 måneders behandling med duvelisib, og 26 % fik mindst 12 måneders behandling med duvelisib.

Virkingen var baseret på det primære endepunkt samlet responsrate. De sekundære endepunkter var progressionsfri overlevelse, varighed af respons som vurderet af en uafhængig undersøgelseskomité og samlet overlevelse (Tabel 5).

Tabel 5: Virkning hos patienter med mindst to tidligere behandlinger, recidiveret eller refraktært FL (IPI-145-06)

Endepunkt	
FL	N = 73
ORR, n (%) ^a	29 (40)
95 %-KI	(31-54)
CR, n (%)	0
PR, n (%)	29 (40)
Responsvarighed (DOR)	
Interval, måneder	0,0 ⁺ -41,9
Median DOR (95 %-KI), måneder ^b	10,01 (6,3-ikke estimerbar)

Forkortelser: KI = konfidensinterval, CR = fuldstændigt respons, ORR = Samlet responsrate, PR = delvist respons

^a Iht. uafhængig undersøgelseskomité og iht. de revidere kriterier fra Den Internationale Arbejdsgruppe

^b Kaplan-Meier-estimat

⁺ Angiver censureret observation

Ældre

Kliniske studier med duvelisib omfattede 270 patienter (61 %), der var 65 år eller derover, og 104 patienter (24 %), der var 75 år eller derover. Der sås ingen større forskelle i virkning eller sikkerhed mellem patienter under 65 år og patienter på 65 år eller derover. Det er ikke nødvendigt at justere dosis specifikt hos ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med duvelisib til behandling af maligniteter i modne B-celler i alle undergrupper af den pædiatriske population fra 0 til under 18 år (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Eksposeringen for duvelisib øgedes dosisproportionalt ved et dosisinterval på 8-75 mg (0,3-3 gange den anbefalede dosis) efter en enkelt dosis. Der blev ikke påvist dosisproportionalitet efter flere doser.

Ved *steady state* efter administration af duvelisib 25 mg to gange dagligt var den geometriske gennemsnitlige (CV-%) maksimumkoncentration (C_{max}) 1,5 µg/ml (64 %), idet AUC var 7,9 µg•t/ml (77 %).

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af 25 mg duvelisib efter en enkelt oral dosis hos raske forsøgspersoner var 42 %. Den mediane tid til maksimal koncentration (T_{max}) sås hos patienterne efter 1-2 timer.

Indvirkningen af mad

Duvelisib kan administreres uden hensyn til mad. Ved administration af en enkelt dosis duvelisib sammen med et fedtrigt måltid (hvor fedt udgjorde ca. 50 % af måltidets samlede kalorieindhold) faldt C_{max} med ca. 37 % og AUC med ca. 6 % sammenholdt med administration på tom mave.

Fordeling

Duvelisibs proteinbinding er over 95 %. Den gennemsnitlige blod/plasma-ratio var 0,5. Det geometriske gennemsnitlige (CV-%) tilsyneladende fordelingsvolumen ved *steady state* (V_{ss}/F) er 28,5 l (62 %).

Biotransformation

Duvelisib metaboliseres fortrinsvis af cytokrom P450 CYP3A4. Den vigtigste metabolit er IPI-656, der er farmakologisk inaktiv ved klinisk observerede eksponeringsniveauer.

Elimination

Det geometriske gennemsnit (CV-%) for tilsyneladende systemisk clearance ved *steady state* er 4,2 l/t (56 %) hos patienter med lymfom eller leukæmi. Den geometriske gennemsnitlige (CV-%) eliminationshalveringstid for duvelisib er 4,7 timer (57 %) inden for 0-8 timer efter administration.

Udskillelse

Efter en enkelt oral dosis af 25 mg radioaktivt mærket duvelisib blev 79 % af radioaktiviteten udskilt i fæces (11 % uomdannet) og 14 % i urinen (1 % uomdannet). Disse data er observeret hos raske forsøgspersoner.

In vitro-studier af lægemiddelinteraktioner

Duvelisib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystkræftresistent protein (BCRP). Duvelisib absorberes i høj grad efter en oral dosis, og derfor forventes ingen klinisk relevant effekt af P-gp- og BCRP-hæmmere.

In vitro-studier kombineret med data om human farmakokinetik (PK) *in vivo* peger på, at klinisk relevante lægemiddelinteraktioner mellem duvelisib og dets vigtigste metabolit IPI-656 og substrater for OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP eller P-gp er usandsynlige. Derfor vurderes interaktionsstudier med Pgp, BCRP og CYP2C8 ikke at være nødvendige.

Både duvelisib og IPI-656 blev anset som direkte hæmmere af CYP2C8 og CYP3A4 samt metabolismeafhængige hæmmere af CYP3A4 (se pkt. 4.5). Simulationer indikerede, at duvelisib ved supratherapeutiske doser kan være en let hæmmer af CYP2C8, og det vurderes, at dette efter al sandsynlighed ikke vil medføre klinisk relevante interaktioner.

Særlige populationer

Alder (18-90 år), køn, etnisk oprindelse, nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 23-80 ml/min), nedsat leverfunktion (Child Pugh A, B og C) og legemsvægt (40-154 kg) havde ingen klinisk signifikant indvirkning på eksponeringen for duvelisib.

Duvelisibs farmakokinetik var meget variabel hos personer med moderat og svært nedsat leverfunktion. Det geometriske $AUC_{0-\infty}$ -gennemsnit for duvelisib hos patienter med hhv. let, moderat og svært nedsat leverfunktion var lavere (inden for 20 %) end eksponeringen hos raske forsøgspersoner og var hhv. 89 %, 94 % og 81 % af den eksponering, der sås hos raske forsøgspersoner (vurderes ikke at være klinisk signifikant). Eksponeringen hos personer med moderat og svært nedsat funktion var meget variabel (CV-% 46-67 %), og disse patienter bør overvåges omhyggeligt for bivirkninger (se pkt. 4.4). Eksponeringen hos kræftpatienter var ca. 2 gange højere end eksponeringen hos raske forsøgspersoner.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I toksicitetsstudier med gentagne doser hos rotter og cynomolgusaber var bivirkningerne fortrinsvis relateret til forventet kraftig farmakologisk aktivitet, herunder bivirkninger på lymfevæv, knoglemarv og hæmatologiske parametre ved eksponeringer for frit duvelisib, der var forhøjet 8-16 gange, svarende til en samlet mængde duvelisib på 2-11 gange den anbefalede humane maksimumdosis (MRHD) på 25 mg to gange dagligt hos mennesker.

Duvelisib forårsagede ikke genetisk skade i *in vitro*- eller *in vivo*-analyser.

I dosisbestemmende og pivotale embryoføtale udviklingstoksicitetsstudier hos rotter og kaniner inducerede duvelisib (fri fraktion) kun embryoføtal udviklingstoksicitet ved margener for frie plasmaeksponeringer, der var > 25 gange højere end ved 25 mg to gange dagligt hos mennesker (MRHD), svarende til 4-5 gange den totale plasmakoncentration.

Der er ikke udført fertilitetsstudier med duvelisib. De histologiske fund hos han- og hunrotter, der blev gjort i toksicitetsstudier med gentagne doser, omfattede testiklerne (epitelatrofi i tubuli seminiferi, nedsat vægt, bløde testikler) og epididymis (lille størrelse, oligospermi/aspermi) hos hanner og ovarierne (nedsat vægt) og uterus (atrofi) hos hunner.

Der er ikke udført karcinogenicitetsundersøgelser med duvelisib.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold

Kolloidt siliciumdioxid

Crospovidon

Magnesiumstearat

Mikrokrystallinsk cellulose

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Sort trykfarve

Shellacglasur

Sort jernoxid (E172)

Propylenglycol

Ammoniumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Copiktra 15 mg hårde kapsler

4 år

Copiktra 25 mg hårde kapsler

5 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Copiktra 15 mg hårde kapsler

Børnesikrede blisterkort af PVC-PE-PCTFE/aluminium.

Pakningsstørrelse: 28-dages æske indeholdende 56 kapsler (2 blisterkort med 28 kapsler i hver).

Copiktra 25 mg hårde kapsler

Børnesikrede blisterkort af PVC-PE-PCTFE/aluminium.

Pakningsstørrelse: 28-dages æske indeholdende 56 kapsler (2 blisterkort med 28 kapsler i hver).

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1542/001

EU/1/21/1542/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19 maj 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Millmount Healthcare Limited (trading as PCI Pharma Services)
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Copiktra 15 mg hårde kapsler
duvelisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 15 mg duvelisib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 hårde kapsler (2 blisterkort med 28 kapsler i hver)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1542/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Copiktra 15 mg kapsler

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DET YDRE HYLSTER MED BLISTERKORT

YDRE HYLSTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Copiktra 15 mg hårde kapsler
duvelisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 15 mg duvelisib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

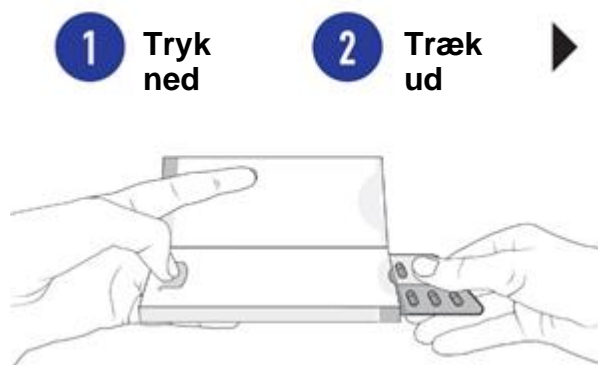
4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

1. Tryk ned her



SÅDAN TAGER DU EN KAPSEL UD

1. Tryk knappen forsigtigt ned med tommelfingerne, og hold den nede.
2. Træk blisterkortet ud.
3. Find din daglige kapsel i blisterkortet, tryk den ud, og tag den.
4. Luk emballagen igen ved at skubbe blisterkortet tilbage i hylsteret.

2. Træk ud her

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1542/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Copiktra 15 mg hårde kapsler
duvelisib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Secura Bio Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Copiktra 25 mg hårde kapsler
duvelisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 25 mg duvelisib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 hårde kapsler (2 blisterkort med 28 kapsler i hver)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1542/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Copiktra 25 mg kapsler

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DET YDRE HYLSTER MED BLISTERKORT

YDRE HYLSTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Copiktra 25 mg hårde kapsler
duvelisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 25 mg duvelisib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

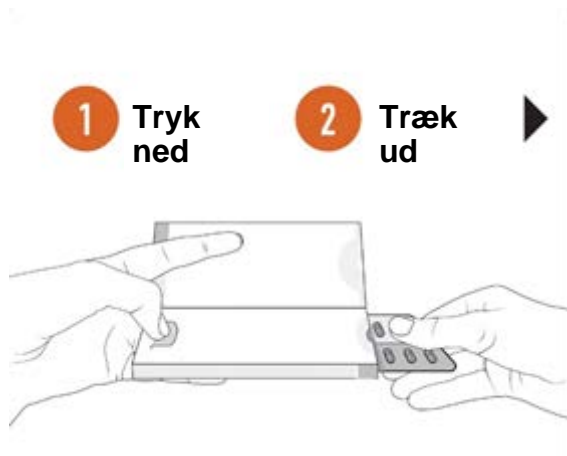
4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

1. Tryk ned her



SÅDAN TAGER DU EN KAPSEL UD

1. Tryk knappen forsigtigt ned med tommelfingerneglen, og hold den nede.
2. Træk blisterkortet ud.
3. Find din daglige kapsel i blisterkortet, tryk den ud, og tag den.
4. Luk emballagen igen ved at skubbe blisterkortet tilbage i hylsteret.

2. Træk ud her

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1542/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Copiktra 25 mg hårde kapsler
duvelisib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Secura Bio Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Copiktra 15 mg hårde kapsler

Copiktra 25 mg hårde kapsler
duvelisib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Copiktra
3. Sådan skal du tage Copiktra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Copiktra er et kræftlægemiddel, der indeholder det aktive stof duvelisib. Det virker ved at blokere virkningen af enzymer, som B-lymfocytter (en type hvide blodlegemer) er afhængige af for at kunne vokse og overleve. Disse enzymer er overaktive i visse ondartede hvide blodlegemer, og ved at blokere dem kan Copiktra dræbe og reducere antallet af ondartede B-lymfocytter.

Copiktra anvendes til behandling af ondartede B-lymfocytter ved kræftsygdommene

- kronisk lymfatisk leukæmi (eller småcellet lymfocytært lymfom)
- follikulær leukæmi.

Ved disse sygdomme formerer B-lymfocytterne sig for hurtigt og lever for længe, så der er for mange af dem i blodet eller lymfeknuderne. Copiktra anvendes hos patienter, der tidligere har fået mindst 2 andre behandlinger, som ikke har virket, eller som ikke længere virker.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Copiktra

Tag ikke Copiktra

- hvis du er allergisk over for duvelisib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Copiktra (angivet i punkt 6).

Er du i tvivl, så spørg lægen, før du tager Copiktra.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekpersonalet, før du tager Copiktra

- hvis du har en infektion. Den skal behandles, før du begynder at tage Copiktra.
- hvis du har tarmproblemer

- hvis du har lunge- eller vejrtrækningsproblemer

Infektioner

Infektioner er almindelige ved behandling med Copiktra, og de kan være alvorlige og have dødelig udgang. Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken med det samme, hvis du får feber, kulderystelser eller andre tegn på infektion under behandling med Copiktra. Lægen kan ordinere anden medicin, mens du tager Copiktra, for at forebygge visse typer infektion.

Diarré eller betændelse i tarmen

Diarré eller betændelse i tarmen (colitis) er almindeligt ved behandling med Copiktra, og de kan være alvorlige og have dødelig udgang. Kontakt lægen eller apotekspersonalet med det samme, hvis du får ny eller forværret diarré, har slimet eller blodig afføring eller får kraftige mavesmerter. Lægen eller apotekspersonalet bør ordinere medicin mod diarré og tjekke dig mindst en gang om ugen. Hvis din diarré er kraftig, eller hvis dit diarrémiddel ikke virker, skal du muligvis behandles med et steroid.

Hudreaktioner

Copiktra kan give udslæt og andre hudreaktioner, der kan være alvorlige og have dødelig udgang. Kontakt lægen eller apotekspersonalet med det samme, hvis du får nye eller forværede hududslæt eller andre hudreaktioner under behandling med Copiktra, herunder:

- smertefulde sår på huden, læberne eller i munden
- kraftigt udslæt med blærer eller afskalning af huden
- udslæt med kløe
- udslæt med feber

Lægen vil muligvis ordinere medicin, herunder et steroid, til behandling af dit udslæt eller andre hudreaktioner.

Lungebetændelse

Copiktra kan forårsage lungebetændelse, som kan være alvorlig og have dødelig udgang. Kontakt lægen eller apotekspersonalet med det samme, hvis du får ny eller forværret hoste eller vejrtrækningsproblemer. Lægen kan udføre test til undersøgelse af dine lunger, hvis du har vejrtrækningsproblemer. Lægen vil muligvis behandle dig med et steroid, hvis du udvikler lungebetændelse, der ikke skyldes en infektion.

Forhøjede levertal

Copiktra kan give unormale levertal i blodprøver. Lægen vil tjekke dig for leverproblemer under behandlingen med Copiktra. Kontakt lægen med det samme, hvis du får symptomer på leverproblemer, herunder gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulst), mavesmerter eller tendens til blå mærker eller blødning.

Blodtal

Lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni) og nedsat antal røde blodlegemer (anæmi eller blodmangel) kan ses hos patienter i behandling med Copiktra. Begge dele kan være alvorligt. Lægen vil tjekke dit blodtal regelmæssigt. Kontakt lægen med det samme, hvis du får feber eller tegn på infektion, føler dig træt eller svimmel eller får hovedpine.

Hvis du får en eller flere af ovenstående alvorlige bivirkninger under behandling med Copiktra, kan lægen sætte din behandling på pause, ændre din dosis eller helt standse din behandling med Copiktra.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Copiktra

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Copiktra kan påvirke andre lægemidlers virkemåde, og visse andre lægemidler kan påvirke Copiktras virkemåde.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- **alfentanil, fentanyl, metadon, buprenorphin/naloxon** – til lindring af smerter
- **alfuzosin** – til behandling af forstørret prostata
- **amiodaron, bepridil, disopyramid, lidocain, quinidin** – til behandling af hjerteproblemer
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin, verapamil** – til behandling af forhøjet blodtryk og hjerteproblemer
- **amprenavir, atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir** – til behandling af hiv-infektioner
- **aprepitant** – til forebyggelse af opkastning
- **boceprevir, telaprevir** – til behandling af hepatitis C
- **bosentan** – til behandling af pulmonal hypertension (forhøjet blodtryk i lungerne, der giver vejrtrækningsbesvær)
- **budesonid, fluticason** – steroider til behandling af høfeber og astma, og **salmeterol** til behandling af astma
- **buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem** – til behandling af forstyrrelser i nervesystemet
- **carbamazepin, mephenytoin, phenytoin** – til forebyggelse af krampeanfald
- **ciclosporin, sirolimus, tacrolimus** – til forebyggelse af organafstødning efter transplantation
- **ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, nafcillin, telithromycin** – til behandling af bakterieinfektioner
- **cisaprid** – til lindring af visse maveproblemer
- **colchicin** – til behandling af urinsyreigt
- **conivaptan** – til behandling af hjerteproblemer
- **dabigatran, warfarin** – til forebyggelse af blodpropper
- **dasatinib, imatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastin, vincristin** – til behandling af kræft
- **dihydroergotamin, ergotamin** – til behandling af migræne
- **fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol** – til behandling af svampeinfektioner
- **midazolam, triazolam** – til behandling af søvnforstyrrelser eller lindring af angst (ved indtagelse gennem munden)
- **modafinil** – til behandling af usædvanlig søvnighed
- **p-piller eller p-implantat** – til forebyggelse af graviditet
- **pimozid** – til behandling af unormale tanker eller følelser
- **quetiapin** – til behandling af skizofreni, bipolar lidelse og svær depression
- **rifabutin, rifampicin** – til behandling af bakterieinfektioner, herunder tuberkulose
- **sildenafil, tadalafil** – til behandling af impotens og pulmonal hypertension (forhøjet blodtryk i lungerne, der giver vejrtrækningsbesvær)
- **statiner som f.eks. atorvastatin, lovastatin, simvastatin** – til sænkning af kolesterolniveauet
- **Prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*)** – et naturlægemiddel mod depression og angst
- **trazodon** – til behandling af depression

Brug af Copiktra sammen med mad og drikke

Undgå at drikke grapefrugtjuice. Grapefrugtjuice kan påvirke Copiktras virkemåde.

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Der bør tages en graviditetstest inden brug af Copiktra.

Copiktra bør ikke anvendes under graviditet.

Hvis du bliver gravid under behandling med Copiktra, skal du underrette lægen så hurtigt som muligt.

Amning

Det er ukendt, om Copiktra udskilles i human mælk. Du bør ikke amme under behandling med Copiktra og i mindst 1 måned efter den sidste dosis.

Prævention

Sørg for sikker svangerskabsforebyggelse ved at anvende to sikre præventionsmetoder under behandling med Copiktra og i mindst 1 måned efter den sidste dosis.

P-piller

Det vides ikke, om Copiktra nedsætter effekten af p-piller. Hvis du tager p-piller, mens du er i behandling med Copiktra, skal du også anvende en barrieremetode (f.eks. kondom). Spørg lægen til råds.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Copiktra forventes ikke at påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Copiktra

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Den anbefalede dosis Copiktra er 25 mg taget gennem munden to gange dagligt. Lægen kan dog ændre din dosis af Copiktra eller bede dig om at stoppe med at tage Copiktra, hvis du får visse bivirkninger. Du må ikke ændre din dosis eller holde op med at tage Copiktra uden først at tale med lægen.

Synk Copiktra-kapslerne hele.

Du må ikke åbne, knuse eller tygge kapslerne. Du kan tage Copiktra med eller uden mad. Sig det til lægen eller din omsorgsperson, hvis du har problemer med at sluge kapslerne.

Hvis du har taget for meget Copiktra

Hvis du har taget for meget Copiktra, skal du straks kontakte lægen eller apotekspersonalet eller tage til den nærmeste skadestue. Tag medicinen og denne indlægsseddel med, så du let kan beskrive, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage Copiktra

Du skal være omhyggelig med ikke at glemme en dosis Copiktra. Hvis det er under 6 timer siden, du skulle have taget din dosis Copiktra, skal du tage den glemte dosis med det samme og så tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Hvis det er over 6 timer siden, skal du vente med at tage en dosis til det næste planlagte doseringstidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt kapsel.

Hvis du holder op med at tage Copiktra

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen siger, du skal.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige.

Du skal søge lægehjælp med det samme, hvis du får et eller flere af følgende symptomer:

- Feber, kulderystelser eller andre tegn på infektion
- Ny eller forværret diarré, slimet eller blodig afføring eller kraftige mavesmerter
- Nyt eller forværret udslæt eller andre hudreaktioner, herunder

- smertefulde sår på huden, læberne eller i munden
- kraftigt udslæt med blærer eller afskalning af huden
- udslæt med kløe og/eller feber
- Ny eller forværret hoste eller vejrtrækningsbesvær

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter

- Infektioner i de øvre og nedre luftveje, lungebetændelse (pneumoni)
- Nedsat antal af visse hvide blodlegemer (neutropeni)
- Nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel)
- Nedsat antal blodplader (medvirker til blodets størkning) (trombocytopeni)
- Nedsat appetit
- Hovedpine
- Åndenød (dyspnø)
- Hoste
- Betændelse i tarmen (colitis), diarré (vandig, løs eller blød afføring), opkastning, kvalme, mavesmerter
- Forstoppelse
- Hududslæt, evt. med blærer
- Smerter i muskler, knogler og led
- Feber
- Træthed eller svaghed
- Øget niveau af et specifikt protein i blodet, der siger noget om bugspytkirtlens funktion.
- Forhøjede levertal i blodprøver

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- Infektion kan sprede sig til de vitale organer, så de ikke fungerer ordentligt (sepsis)
- Lungebetændelse (pneumonitis, karakteriseret ved hoste og vejrtrækningsbesvær)

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- Alvorlig og potentielt dødelig afskalning af huden (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddeludslæt med forhøjet antal hvide blodlegemer (eosinofili) og symptomer, der påvirker hele kroppen)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Copiktra indeholder:

- Aktivt stof: duvelisib Hver hård kapsel indeholder 15 mg eller 25 mg duvelisib (som monohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer:
- Kapselindhold: kolloidt siliciumdioxid, crospovidon, magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose.
- Kapselskal: gelatine, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172).
- Sort trykfarve: shellacglasur, sort jernoxid (E172), propylenglycol, ammoniumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Copiktra 15 mg hårde kapsler

- Uigennemsigtig, lyserød kapsel præget med "duv 15 mg" i sort blæk på underdelen.
- Pakningsstørrelse: 28-dages æske indeholdende 56 kapsler (2 blisterkort med 28 kapsler i hver).

Copiktra 25 mg hårde kapsler

- Uigennemsigtig kapsel med hvid til råhvid underdel, orange overdelt og præget med "duv 25 mg" i sort blæk på underdelen.
- Pakningsstørrelse: 28-dages æske indeholdende 56 kapsler (2 blisterkort med 28 kapsler i hver).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

Fremstiller

Millmount Healthcare Limited (trading as PCI Pharma Services)
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.