

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Copiktra 15 mg Hartkapseln  
Copiktra 25 mg Hartkapseln

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Copiktra 15 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 15 mg Duvelisib (als Monohydrat).

### Copiktra 25 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 25 mg Duvelisib (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

### Copiktra 15 mg Hartkapseln

Undurchsichtige rosafarbene Gelatine-Hartkapsel der Größe Nr. 2 mit der Beschriftung „duv 15 mg“ in schwarzer Drucktinte. Abmessungen: ca. 18 mm x 6 mm (Länge und Durchmesser).

### Copiktra 25 mg Hartkapseln

Undurchsichtige weiße bis grauweiße und orangefarbene Gelatine-Hartkapsel der Größe Nr. 2 mit der Beschriftung „duv 25 mg“ in schwarzer Drucktinte. Abmessungen: ca. 18 mm x 6 mm (Länge und Durchmesser).

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien. (Siehe Abschnitt 4.4 und 5.1.)
- follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist. (Siehe Abschnitt 4.4 und 5.1.)

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Copiktra ist von einem Arzt durchzuführen, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.

## Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg Duvelisib zweimal täglich. Ein Behandlungszyklus umfasst 28 Tage. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

### *Verspätete oder vergessene Einnahme*

Patienten sind anzuweisen, wenn eine Dosis um weniger als 6 Stunden versäumt wird, sollte die versäumte Dosis sofort nachgeholt werden.. Wenn eine Dosis um mehr als 6 Stunden versäumt wird, sollten die Patienten angewiesen werden, zu warten und die nächste Dosis zur üblichen Zeit einzunehmen

### *Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren*

Die Copiktra-Dosis ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) auf 15 mg zweimal täglich zu reduzieren [siehe Abschnitt 4.5]. Bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Fluconazol) ist keine Dosisanpassung erforderlich, aber potenzielle Nebenwirkungen von Duvelisib sind engmaschig zu überwachen.

### *Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen*

Toxizitäten sind gemäß 1 mit Dosisreduktion, Unterbrechung der Behandlung oder Absetzen von Copiktra zu behandeln.

**Tabelle 1: Anpassungen der Copiktra-Dosis und Management von Toxizitäten**

<b>Toxizität</b>	<b>Schweregrad der Nebenwirkung</b>	<b>Empfohlenes Management</b>
<b>Nicht hämatologische Nebenwirkungen</b>		
Infektionen	Infektion Schweregrad 3 oder höher	<ul style="list-style-type: none"><li>• Behandlung mit Copiktra bis zum Abklingen unterbrechen</li><li>• Mit derselben oder einer reduzierten Dosis (25 mg oder 15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li></ul>
	Klinische Cytomegalievirus-Infektion oder Virämie (positiver PCR- oder Antigentest)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Behandlung mit Copiktra bis zum Abklingen unterbrechen</li><li>• Mit derselben oder einer reduzierten Dosis (25 mg oder 15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li><li>• Falls die Behandlung mit Copiktra wiederaufgenommen wird, Patienten mindestens monatlich auf eine CMV-Reaktivierung überwachen (mittels PCR- oder Antigentest). In klinischen Studien zu iNHL, FL (IPI-145-06) und CLL/SLL (Ipi-145-07) waren die Ergebnisse bei Wiederaufnahme mit derselben Dosis und bei Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis vergleichbar</li></ul>
	PJP	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bei Verdacht auf PJP die Behandlung mit Copiktra bis zur weiteren Untersuchung unterbrechen</li><li>• Bei bestätigter PJK Copiktra absetzen</li></ul>
Nichtinfektiöse Diarrhö oder Kolitis	Leichte/mittelschwere Diarrhö (Schweregrad 1-2, bis zu 6 Stuhlgänge pro Tag mehr als Baseline) und Ansprechen auf Antidiarrhoika,	<ul style="list-style-type: none"><li>• Keine Änderung der Dosis</li><li>• Unterstützende Therapie mit Antidiarrhoika nach Bedarf einleiten</li><li>• Bis zum Abklingen mindestens wöchentlich beobachten</li></ul>

Toxizität	Schweregrad der Nebenwirkung	Empfohlenes Management
	<p>ODER</p> <p>Asymptomatische (Schweregrad 1) Kolitis</p>	
	<p>Leichte/mittelschwere Diarrhö (Schweregrad 1-2, bis zu 6 Stuhlgänge pro Tag mehr als Baseline) und kein Ansprechen auf Antidiarrhoika</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Copiktra bis zum Abklingen unterbrechen</li> <li>• Unterstützende Therapie mit über den Magen-Darm-Trakt wirkenden Steroiden (z. B. Budesonid) einleiten</li> <li>• Bis zum Abklingen mindestens wöchentlich beobachten</li> <li>• Mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li> </ul>
	<p>Abdominalschmerz, Schleim oder Blut im Stuhl, Änderung der Stuhlgewohnheiten, peritoneale Anzeichen</p> <p>ODER</p> <p>Schwere Diarrhö (Schweregrad 3, &gt; 6 Stuhlgänge pro Tag mehr als Baseline)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Copiktra bis zum Abklingen unterbrechen</li> <li>• Unterstützende Therapie mit über den Magen-Darm-Trakt wirkenden Steroiden (z. B. Budesonid) oder systemischen Steroiden einleiten</li> <li>• Bis zum Abklingen mindestens wöchentlich beobachten</li> <li>• Mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li> <li>• Bei wiederkehrender Diarrhö Schweregrad 3 oder wiederkehrender Kolitis eines beliebigen Schweregrades Copiktra absetzen</li> </ul>
	<p>Lebensbedrohlich</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copiktra absetzen</li> </ul>
Hautreaktionen	<p>Schweregrad 1-2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Änderung der Dosis</li> <li>• Unterstützende Behandlung mit Emollientia, Antihistaminika (bei Juckreiz) oder topischen Steroiden einleiten</li> <li>• Engmaschig überwachen</li> </ul>
	<p>Schweregrad 3</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Copiktra bis zum Abklingen unterbrechen</li> <li>• Alle gleichzeitig angewendeten Medikamente überprüfen und alle Medikamente absetzen, die möglicherweise zum Ereignis beitragen</li> <li>• Unterstützende Behandlung mit Steroiden (topisch oder systemisch) und, bei Juckreiz, mit Antihistaminika einleiten</li> <li>• Bis zum Abklingen mindestens wöchentlich beobachten</li> <li>• Mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li> <li>• Wenn schwere Hautreaktionen sich nicht bessern, sich verschlimmern oder erneut auftreten, Copiktra absetzen</li> </ul>
	<p>Lebensbedrohlich</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copiktra absetzen</li> </ul>
	<p>SJS, TEN, DRESS (beliebiger Schweregrad)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copiktra bei beliebigem Schweregrad absetzen</li> </ul>

<b>Toxizität</b>	<b>Schweregrad der Nebenwirkung</b>	<b>Empfohlenes Management</b>
Pneumonitis ohne vermutete infektiöse Ursache	Mittelschwere (Schweregrad 2) symptomatische Pneumonitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Copiktra unterbrechen</li> <li>• Mit systemischen Steroiden behandeln</li> <li>• Wenn eine Pneumonitis auf Schweregrad 0 oder 1 zurückgeht, kann die Behandlung mit Copiktra mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen werden</li> <li>• Wenn eine nicht infektiöse Pneumonitis erneut auftritt oder der Patient auf die Steroidtherapie nicht anspricht, Copiktra absetzen</li> </ul>
	Schwere (Schweregrad 3) oder lebensbedrohliche Pneumonitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copiktra absetzen</li> <li>• Mit systemischen Steroiden behandeln</li> </ul>
ALT-/AST-Erhöhung	3 bis 5 × obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) (Schweregrad 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copiktra-Dosis beibehalten</li> <li>• Bis zum Rückgang auf &lt; 3 × ULN mindestens wöchentlich überwachen</li> </ul>
	> 5 bis 20 × ULN (Schweregrad 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bis zum Rückgang auf &lt; 3 × ULN Behandlung mit Copiktra unterbrechen und mindestens wöchentlich überwachen</li> <li>• Behandlung mit Copiktra beim ersten Auftreten mit derselben Dosis (25 mg zweimal täglich) bzw. bei nachfolgendem Auftreten mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li> </ul>
	> 20 × ULN (Schweregrad 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copiktra absetzen</li> </ul>
<b>Hämatologische Nebenwirkungen</b>		
Neutropenie	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) 0,5 bis $1,0 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copiktra-Dosis beibehalten</li> <li>• ANC mindestens wöchentlich überwachen</li> </ul>
	ANC weniger als $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Copiktra unterbrechen.</li> <li>• ANC überwachen, bis der Wert <math>&gt; 0,5 \times 10^9/l</math> beträgt</li> <li>• Behandlung mit Copiktra beim ersten Auftreten mit derselben Dosis (25 mg zweimal täglich) bzw. bei nachfolgendem Auftreten mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen</li> </ul>
Thrombozytopenie	Thrombozytenzahl 25 bis $< 50 \times 10^9/l$ (Schweregrad 3) mit Blutung Schweregrad 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Änderung der Dosis</li> <li>• Thrombozytenzahl mindestens wöchentlich überwachen</li> </ul>
	Thrombozytenzahl 25 bis $< 50 \times 10^9/l$ (Schweregrad 3) mit Blutung Schweregrad 2 oder	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Copiktra unterbrechen</li> <li>• Thrombozytenzahlen überwachen, bis der Wert <math>\geq 25 \times 10^9 /l</math> beträgt und keine Blutungen mehr auftreten (falls zutreffend)</li> <li>• Behandlung mit Copiktra beim ersten Auftreten mit derselben Dosis (25 mg zweimal täglich) bzw. bei nachfolgendem</li> </ul>

Toxizität	Schweregrad der Nebenwirkung	Empfohlenes Management
	Thrombozytenzahl < 25 × 10 <sup>9</sup> /l (Schweregrad 4)	Auftreten mit reduzierter Dosis (15 mg zweimal täglich) wiederaufnehmen

Abkürzungen: ALT = Alaninaminotransferase; ANC = absolute Neutrophilenzahl; AST = Aspartataminotransferase; CMV = Cytomegalievirus; DRESS = Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen; PCR = Polymerase-Kettenreaktion; PJP = *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie; SJS = Stevens-Johnson-Syndrom; TEN = toxische epidermale Nekrolyse (Epidermolysis acuta toxica); ULN = obere Normgrenze  
Hinweis: Eine Unterbrechung der Dosis über einen Zeitraum von > 42 Tagen aufgrund einer behandlungsbedingten Toxizität führt zum dauerhaften Absetzen der Behandlung.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Für ältere Patienten (im Alter von ≥ 65 Jahren) ist keine bestimmte Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Für Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zu dialysepflichtiger oder nicht dialysepflichtiger schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse A, B und C ist keine Dosisanpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Duvelisib bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es besteht keine relevante Indikation für die Anwendung von Duvelisib bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung von CLL und FL.

### Art der Anwendung

Copiktra ist zum Einnehmen vorgesehen und kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Kapseln sind im Ganzen zu schlucken. Patienten sind anzuweisen, die Kapseln nicht zu öffnen, zu zerbrechen oder zu kauen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Allgemeine Hinweise

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Duvelisib nach vorheriger Anwendung von Idelalisib ist nicht erwiesen.

#### Infektionen

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten sind schwerwiegende und mitunter tödliche Infektionen aufgetreten. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen waren Pneumonie, Sepsis und Infektionen der unteren Atemwege. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Infektion jeglichen Grades betrug 3 Monate, 75 % der Fälle traten innerhalb von 6 Monaten auf (siehe Abschnitt 4.8).

Alle Infektionen sind vor Einleitung der Therapie mit Duvelisib zu behandeln. Patienten sind während der gesamten Behandlung auf Infektionen, einschließlich die Atemwege betreffender Anzeichen und Symptome, zu überwachen. Patienten sind anzuweisen, alle neuen oder sich verschlimmernden Symptome unverzüglich zu melden (Informationen zum Management siehe 1).

Bei Patienten, die Duvelisib einnahmen, ist schwerwiegende und mitunter tödliche *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie aufgetreten. Daher ist bei allen Patienten eine Prophylaxe gegen PJP anzuwenden (siehe Tabelle 1). Bei Patienten, die Duvelisib einnahmen, ist eine CMV-Reaktivierung/-Infektion aufgetreten. Die prophylaktische Anwendung antiviraler Mittel ist während der Behandlung in Erwägung zu ziehen, um einer CMV-Infektion, einschließlich einer CMV-Reaktivierung, vorzubeugen (siehe 1).

#### *Empfohlene Prophylaxe*

Alle Infektionen sind vor Einleitung der Therapie mit Duvelisib zu behandeln. Patienten sind während der gesamten Behandlung auf Infektionen, einschließlich die Atemwege betreffender Anzeichen und Symptome, zu überwachen. Patienten sind anzuweisen, alle neuen oder sich verschlimmernden Symptome unverzüglich zu melden (Informationen zum Management siehe 1).

Vor der Behandlung mit Duvelisib ist eine Prophylaxe gegen PJP anzuwenden. Nach Abschluss der Behandlung mit Duvelisib ist die Prophylaxe gegen PJP fortzusetzen, bis die absolute Zahl von CD4-positiven T-Zellen mehr als 200 Zellen/ $\mu$ l beträgt.

Die Behandlung mit Duvelisib sollte bei Patienten mit PJP eines beliebigen Schweregrades unterbrochen werden, und Duvelisib ist abzusetzen, wenn eine PJP bestätigt wird.

Die prophylaktische Anwendung antiviraler Mittel ist während der Behandlung mit Duvelisib in Erwägung zu ziehen, um einer CMV-Infektion, einschließlich einer CMV-Reaktivierung, vorzubeugen.

#### Diarrhö oder Kolitis

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten ist schwerwiegende und mitunter tödliche Diarrhö oder Kolitis aufgetreten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Durchfall oder Kolitis jeglichen Grades betrug 4 Monate, wobei 75 % der Fälle bis zu 8 Monaten auftraten.. Die mediane Dauer der Ereignisse betrug 0,5 Monate. Patienten sind anzuweisen, alle neuen oder sich verschlimmernden Fälle von Diarrhö unverzüglich zu melden (Informationen zum Management siehe 1) (siehe Abschnitt 4.8).

#### Hautreaktionen

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten sind schwerwiegende und mitunter tödliche Hautreaktionen aufgetreten. Tödliche Fälle waren unter anderem Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN). Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Hautreaktion eines beliebigen Schweregrades betrug 3 Monate, mit einer medianen Dauer des Ereignisses von 1 Monat (siehe Abschnitt 4.8).

Die sich manifestierenden Merkmale der schwerwiegenden kutanen Ereignisse wurden überwiegend als pruriginös, erythematös oder makulopapulös beschrieben. Weniger häufige sich manifestierende Merkmale sind unter anderem Exanthem, Schuppung, Erythrodermia, Exfoliation der Haut, Keratinozytennekrose und papulöser Ausschlag. Patienten sind anzuweisen, alle neuen oder sich verschlimmernden Hautreaktionen unverzüglich zu melden (Informationen zum Management siehe 1).

Alle gleichzeitig angewendeten Arzneimittel sind zu überprüfen, und alle Arzneimittel, die potenziell zu dem Ereignis beitragen, sind abzusetzen.

### Pneumonitis

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten ist schwerwiegende und mitunter tödliche Pneumonitis ohne eine offensichtliche infektiöse Ursache aufgetreten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Pneumonitis beliebigen Grades betrug 4 Monate, wobei 75 % der Fälle innerhalb von 9 Monaten auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die mediane Dauer der Ereignisse betrug 1 Monat, wobei 75 % der Fälle innerhalb von 2 Monaten abklangen (Informationen zum Management siehe 1).

### Lebertoxizität

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten traten ALT- und/oder AST-Erhöhungen vom Schweregrad 3 und 4 auf. Bei zwei Prozent der Patienten traten sowohl ein ALT- oder AST-Wert von mehr als 3 x ULN als auch ein Gesamtbilirubin-Wert von mehr als 2 x ULN auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen eines erhöhten Transaminase-Werts eines beliebigen Schweregrades betrug 2 Monate mit einer medianen Dauer des Ereignisses von 1 Monat. Die Leberfunktion ist während der Behandlung mit Duvelisib zu überwachen, und zwar insbesondere während der ersten drei Monate jeden Monat. Diese Richtlinie gilt für Patienten, bei denen nur eine ALT- und AST-Erhöhung auftritt.

### Neutropenie

Bei mit Duvelisib behandelten Patienten trat eine Neutropenie vom Schweregrad 3 oder 4 auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Grad  $\geq 3$  Neutropenie betrug 2 Monate, wobei 75 % der Fälle innerhalb von 4 Monaten auftraten. Die Neutrophilenzahlen sind in den ersten 2 Monaten der Behandlung mit Duvelisib mindestens alle 2 Wochen zu überwachen.

### CYP3A4-Induktoren

Die Exposition gegenüber Duvelisib kann reduziert sein, wenn es gleichzeitig mit starken CYP3A4-Induktoren angewendet wird. Da eine Reduktion der Duvelisib-Plasmakonzentrationen zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Duvelisib mit starken CYP3A4-Induktoren zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

### CYP3A-Substrate

Duvelisib und sein Hauptmetabolit, IPI-656-, sind starke CYP3A4-Inhibitoren. Daher hat Duvelisib das Potenzial, mit Arzneimitteln in Wechselwirkung zu treten, die über CYP3A4 metabolisiert werden, was wiederum zu erhöhten Serumkonzentrationen des anderen Arzneimittels führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Duvelisib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, muss die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics, SmPC*) des anderen Arzneimittels hinsichtlich Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren zurate gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Duvelisib zusammen mit empfindlichen CYP3A-Substraten ist zu vermeiden, und es sind nach Möglichkeit alternative Arzneimittel anzuwenden, die weniger empfindlich für eine CYP3A4-Inhibition sind.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Duvelisib

#### *Starke und moderate CYP3A4-Induktoren*

Die gleichzeitige einmal tägliche Anwendung von 600 mg Rifampin, einem starken CYP3A4-Induktor, über einen Zeitraum von 7 Tagen, und einer oralen Duvelisib-Einzeldosis von 25 mg bei gesunden Erwachsenen (N = 13) verringerte die  $C_{\max}$  von Duvelisib um 66 % und seine AUC um 82 %. Die gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A4-Induktor verringert die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (*Area Under the Curve, AUC*) von Duvelisib (siehe Abschnitt 5.2), was zu



einer Reduzierung der Wirksamkeit von Duvelisib führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Duvelisib mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Apalutamid, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin, Rifampin, Johanniskraut) ist zu vermeiden.

Die gleichzeitige zweimal tägliche Anwendung von 200 mg Etravirin, einem moderaten CYP3A-Induktor, über einen Zeitraum von 10 Tagen, und einer oralen Duvelisib-Einzeldosis von 25 mg bei gesunden Erwachsenen (N = 20) verringerte die  $C_{max}$  von Duvelisib um 16 % und seine AUC um 35 %. Die gleichzeitige Anwendung von Duvelisib mit moderaten CYP3A-Induktoren verringert die AUC von Duvelisib um weniger als das 1,5-Fache, und eine Reduzierung der Dosis wird nicht empfohlen. Beispiele für moderate CYP3A4-Induktoren sind Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Phenobarbital und Primidon. Wenn ein moderater CYP3A4-Induktor angewendet werden muss, ist der Patient engmaschig auf eine potenzielle mangelnde Wirksamkeit zu überwachen. Beispiele: Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Phenobarbital, Primidon.

#### *Starke und moderate CYP3A-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A-Inhibitors Ketoconazol (bei einer Dosis von 200 mg zweimal täglich (BID) über einen Zeitraum von 5 Tagen) und einer oralen Duvelisib-Einzeldosis von 10 mg bei gesunden Erwachsenen (n = 16) erhöhte die  $C_{max}$  von Duvelisib um das 1,7-Fache und seine AUC um das 4-Fache. Aufgrund der zeitabhängigen Autoinhibition von CYP3A4 ist die Empfindlichkeit von Duvelisib für moderate und starke CYP3A4-Inhibitoren unter Steady-State-Bedingungen vermindert. Auf der Grundlage von Physiologie-basierter pharmakokinetischer (PBPK-)Modellierung und Simulation wird die erhöhte Exposition gegenüber Duvelisib im Steady-State bei Krebspatienten auf das 1,6-Fache geschätzt, wenn Duvelisib gleichzeitig mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol und Itraconazol angewendet wird.

Die Duvelisib-Dosis ist auf 15 mg zweimal täglich zu reduzieren, wenn es gleichzeitig mit einem starken CYP3A4-Inhibitor (siehe Abschnitt 4.2) (z. B. Ketoconazol, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Clarithromycin, Telithromycin, Itraconazol, Nefazodon, Cobicistat, Voriconazol und Posaconazol sowie Grapefruitsaft) angewendet wird.

Auf Grundlage der PBPK-Modellierung und -Simulation wird geschätzt, dass die gleichzeitige Anwendung moderater CYP3A4-Inhibitoren keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Duvelisib hat. Eine Reduzierung der Duvelisib-Dosis ist bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.2) (z. B. Aprepitant, Ciprofloxacin, Conivaptan, Crizotinib, Ciclosporin, Diltiazem, Dronedaron, Erythromycin, Fluconazol, Fluvoxamin, Imatinib, Tofisopam, Verapamil) nicht erforderlich.

#### Auswirkungen von Duvelisib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

##### *CYP3A4-Substrate*

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Duvelisib 25 mg BID über einen Zeitraum von 5 Tagen und einer oralen 2-mg-Einzeldosis von Midazolam, einem empfindlichen CYP3A4-Substrat, bei gesunden Erwachsenen (N = 14) erhöhte die AUC von Midazolam um das 4,3-Fache und seine  $C_{max}$  um das 2,2-Fache. PBPK-Simulationen bei Krebspatienten unter Steady-State-Bedingungen haben gezeigt, dass die  $C_{max}$  und AUC von Midazolam um ca. das 2,5-Fache bzw. um  $\geq$  das 5-Fache ansteigen würden. Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam und Duvelisib ist zu vermeiden.

Duvelisib und sein Hauptmetabolit, IPI-656-, sind starke CYP3A4-Inhibitoren. Eine Reduzierung der Dosis von CYP3A4-Substraten ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Duvelisib in Erwägung zu ziehen, insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite. Patienten sind auf Anzeichen für Toxizitäten des gleichzeitigen angewendeten empfindlichen CYP3A-Substrats zu überwachen. Beispiele für empfindliche Substrate sind: 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, Tolvaptan. Beispiele für mäßig empfindliche Substrate sind: Alprazolam, Aprepitant, Atorvastatin, Colchicin, Eliglustat, Pimozid, Rilpivirin, Rivaroxaban,

Tadalafil. Diese Liste ist nicht erschöpfend und soll lediglich als Leitfaden dienen. Die SmPC für das andere Arzneimittel ist hinsichtlich Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren zurate zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Hormonelle Empfängnisverhütungsmittel*

Es ist nicht bekannt, ob Duvelisib die Wirksamkeit hormoneller Empfängnisverhütungsmittel vermindert. Daher sind Frauen, die hormonelle Empfängnisverhütungsmittel anwenden, anzuweisen, zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Form der Verhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

#### *Protonenpumpenhemmer*

Eine populationspharmakokinetische (POPPK-)Analyse hat gezeigt, dass Protonenpumpenhemmer (*Proton Pump Inhibitors*, PPI) die Exposition gegenüber COPIKTRA nicht beeinflussen. PPI dürfen gleichzeitig mit Duvelisib angewendet werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Duvelisib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen bei klinisch relevanten Expositionen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen wird empfohlen, die Anwendung von Copiktra während der Schwangerschaft möglichst zu vermeiden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Duvelisib und seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Copiktra und mindestens 1 Monat lang nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

### Fertilität

Humandaten über die Auswirkungen von Duvelisib auf die Fertilität liegen nicht vor. Bei Ratten, nicht aber bei Affen, wurden Auswirkungen auf die Hoden beobachtet.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Copiktra hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (Inzidenz  $\geq 20\%$ ) sind Diarrhö oder Kolitis, Neutropenie, Ausschlag, Ermüdung, Fieber, Husten, Übelkeit, Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems und Anämie.

Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Pneumonie, Kolitis und Diarrhö.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im Zusammenhang mit der Duvelisib-Therapie berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 nach Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr

häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen, die bei mit Duvelisib behandelten Patienten mit hämatologischen bösartigen Erkrankungen berichtet wurden (N = 442)**

Systemorganklasse / bevorzugter Begriff oder Nebenwirkung	Alle Schweregrade	Schweregrad 3 oder mehr
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Infektionen der unteren Atemwege <sup>1</sup>	Sehr häufig	Häufig
Sepsis	Häufig	Häufig
Infektionen der oberen Atemwege <sup>1</sup>	Sehr häufig	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Neutropenie <sup>1</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig
Anämie <sup>1</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig
Thrombozytopenie <sup>1</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Verminderter Appetit	Sehr häufig	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Kopfschmerzen <sup>1</sup>	Sehr häufig	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Dyspnoe <sup>1</sup>	Sehr häufig	Häufig
Pneumonitis <sup>2</sup>	Häufig	Häufig
Husten <sup>1</sup>	Sehr häufig	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Diarrhö/Kolitis <sup>3</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig
Übelkeit <sup>1</sup>	Sehr häufig	Gelegentlich
Erbrechen	Sehr häufig	Häufig
Abdominalschmerz <sup>1</sup>	Sehr häufig	Häufig
Obstipation	Sehr häufig	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Ausschlag <sup>4</sup>	Sehr häufig	Häufig
Pruritus <sup>1</sup>	Häufig	Gelegentlich
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems <sup>1</sup>	Sehr häufig	Häufig
Arthralgie	Sehr häufig	Gelegentlich
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Fieber	Sehr häufig	Häufig
Ermüdung <sup>1</sup>	Sehr häufig	Häufig
<b>Untersuchungen</b>		
Lipase erhöht	Häufig	Häufig
Transaminasen erhöht <sup>5</sup>	Sehr häufig	Häufig

<sup>1</sup> Gruppierter Begriff für Reaktionen mit mehreren bevorzugten Begriffen

<sup>2</sup> Pneumonitis umfasst die folgenden bevorzugten Begriffe: Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung, Lungeninfiltration

<sup>3</sup> Diarrhö oder Kolitis umfasst die folgenden bevorzugten Begriffe: Kolitis, Enterokolitis, mikroskopische Kolitis, Kolitis ulcerosa, Diarrhö, Diarrhö hämorrhagisch

<sup>4</sup> Ausschlag umfasst die folgenden bevorzugten Begriffe: Dermatitis, (einschließlich allergische Dermatitis, Dermatitis exfoliativa, perivaskuläre Dermatitis), Erythem (einschließlich Erythema multiforme), Ausschlag (einschließlich exfoliativer Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag folliculär, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag und

Ausschlag papulös, juckender Ausschlag, Ausschlag pustulös), Toxische epidermale Nekrolyse und toxischer Hautausschlag, Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Medikamentenausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom<sup>5</sup> Erhöhung der Transaminasen umfasst die folgenden bevorzugten Begriffe: Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Hypertransaminasämie, hepatozelluläre Schädigung, Lebertoxizität  
Hinweis: Eine Unterbrechung der Dosis über einen Zeitraum von > 42 Tagen aufgrund einer behandlungsbedingten Toxizität führt zum dauerhaften Absetzen der Behandlung.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Infektionen*

Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen waren Pneumonie, Sepsis und Infektionen der unteren Atemwege. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Infektion eines beliebigen Schweregrades betrug 3 Monate (Spanne: 1 Tag bis 32 Monate), wobei 75 % der Fälle innerhalb von 6 Monaten auftraten. Infektionen sind vor Einleitung der Therapie mit Duvelisib zu behandeln. Patienten sind anzuweisen, alle neuen oder sich verschlimmernden Anzeichen und Symptome einer Infektion zu melden.

Informationen zum Management von Infektionen siehe Abschnitte 4.2 (1) und 4.4.

### *Diarrhö und Kolitis*

Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Diarrhö oder Kolitis eines beliebigen Schweregrades betrug 4 Monate (Spanne: 1 Tag bis 33 Monate), wobei 75 % der Fälle innerhalb von 8 Monaten auftraten. Die mediane Dauer der Ereignisse betrug 0,5 Monate (Spanne: 1 Tag bis 29 Monate; 75. Perzentil: 1 Monat). Patienten sind anzuweisen, alle neuen oder sich verschlimmernden Fälle von Diarrhö zu melden.

### *Nicht infektiöse Pneumonitis*

Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Infektion eines beliebigen Schweregrades betrug 4 Monate (Spanne: 9 Tage bis 27 Monate), wobei 75 % der Fälle innerhalb von 9 Monaten auftraten. Die mediane Dauer der Ereignisse betrug 1 Monat, wobei 75 % der Fälle innerhalb von 2 Monaten abklangen.

Die Behandlung mit Duvelisib ist bei Patienten zu unterbrechen, die mit neuen oder fortschreitenden die Lunge betreffenden Anzeichen und Symptomen wie Husten, Dyspnoe, Hypoxie, interstitiellen Infiltraten in einer radiologischen Untersuchung oder einer Verringerung der Sauerstoffsättigung um mehr als 5 % vorstellig werden, und die Patienten sind auf die entsprechende Ätiologie zu untersuchen. Wenn die Pneumonitis infektiös ist, kann die Behandlung der Patienten mit Duvelisib mit der vorherigen Dosis wieder beginnen, sobald die Infektion und die die Lunge betreffenden Anzeichen und Symptome abgeklungen sind.

### *Schwere Hautreaktionen*

Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Hautreaktion eines beliebigen Schweregrades betrug 3 Monate (Spanne: 1 Tag bis 29 Monate, 75. Perzentil: 6 Monate), mit einer medianen Ereignisdauer von 1 Monat (Spanne: 1 Tag bis 37 Monate, 75. Perzentil: 2 Monate). Schwere Hautreaktionen umfassen Ausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Im Falle einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle einer Überdosierung sind allgemeine unterstützende Maßnahmen und eine

entsprechende Behandlung einzuleiten. Der Patient ist auf Anzeichen und Symptome zu überwachen, und es muss eine Überwachung seiner Laborparameter und Vitalzeichen erfolgen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)-Inhibitoren, ATC-Code: L01EM04

#### Wirkmechanismus

Duvelisib ist ein dualer Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinasen p110 $\delta$  (PI3K- $\delta$ ) und PI3K- $\gamma$ . Die Inhibition von PI3K- $\delta$  führt direkt zu einer Reduzierung der Vermehrung und des Überlebens bösartiger B-Zelllinien und primärer CLL-Tumorzellen, während die Inhibition von PI3K- $\gamma$  die Aktivität von CD4-positiven T-Zellen und Makrophagen in der Tumormikroumgebung reduziert, welche die bösartigen B-Zellen unterstützen. Bei einer Dosis von 25 mg BID sind die Plasmakonzentrationen von Duvelisib möglicherweise nicht hoch genug, um eine anhaltende Inhibition von PI3K- $\gamma$  zu verursachen, und der Beitrag der Inhibition von PI3K- $\gamma$  zur Wirksamkeit ist unter Umständen begrenzt.

#### Elektrophysiologie des Herzens

Die Auswirkungen mehrerer Dosen Duvelisib in einer Dosis von 25 mg BID und 75 mg BID auf das korrigierte QT-Intervall (QTc-Intervall) wurde bei Patienten mit zuvor behandelten hämatologischen bösartigen Erkrankungen untersucht. Es wurden keine Erhöhungen des QTc-Intervalls um > 20 ms beobachtet.

#### Klinische Wirksamkeit bei rezidivierter/m oder refraktärer/m CLL/SLL

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

In einer randomisierten, multizentrischen, offenen Studie (Studie IPI-145-07) wurde Duvelisib mit Ofatumumab bei 319 erwachsenen Patienten mit CLL (N = 312) oder SLL (N = 7) nach mindestens einer vorherigen Therapie verglichen. Die Patienten waren für ein Behandlungsschema mit Purin-Analoga nicht geeignet (gemäß den Richtlinien des National Comprehensive Cancer Network oder der European Society for Medical Oncology), einschließlich eines Rezidivs  $\leq$  36 Monate nach einer Purin-basierten Chemoimmuntherapie oder eines Rezidivs  $\leq$  24 Monate nach einer Purin-basierten Monotherapie. Patienten, die zuvor BTK- oder PI3K-Inhibitoren erhalten hatten, waren von der Studie ausgeschlossen. Keiner der in die Studie aufgenommenen Patienten hatte zuvor eine Therapie mit BCL-2-Inhibitoren erhalten.

In der Studie erhielten Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 7 Zyklen lang entweder Duvelisib 25 mg BID bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, oder aber Ofatumumab. Ofatumumab wurde intravenös mit einer Anfangsdosis von 300 mg intravenös angewendet; darauf folgten eine Woche später die Gabe von 2.000 mg einmal wöchentlich für insgesamt 7 Dosen und anschließend die Gabe von 2.000 mg einmal alle 4 Wochen für 4 weitere Dosen. Die Behandlung mit Ofatumumab über mehr als 7 Zyklen hinweg war nicht zulässig, und kein Patient erhielt mehr als 7 Ofatumumab-Zyklen.

In der Gesamt-Studienpopulation (160 Patienten erhielten randomisiert Duvelisib und 159 Ofatumumab) betrug das mediane Patientenalter 69 Jahre (Spanne: 39 bis 90 Jahre), wobei 68 % der Patienten über 65 Jahre alt waren, 60 % männlich waren und 92 % einen Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status von 0 oder 1 aufwiesen. 61 % der Patienten hatten ein Rai-Stadium von  $\geq$  I, und 39 % hatten ein Binet-Stadium von  $\geq$  B. Der prozentuale Anteil von Patienten mit dem IGHV-Status „unmutiert“ (Ig-Schwerkette V-111) betrug 71 %. 38 % hatten zuvor 1 Therapielinie und 62 % hatten zuvor 2 oder mehr Therapielinien erhalten. 94 % der Patienten hatten zuvor eine Therapie mit Alkylanzien erhalten, wobei 38 % der Patienten zuvor eine Therapie mit

Bendamustin erhalten hatten; 80 % der Patienten hatten zuvor eine Therapie mit Rituximab erhalten. 60% der Patienten im Duvelisib-Arm und 71% der Patienten im Ofatumumab-Arm hatten zuvor eine Behandlung mit einem Purin-Analogen erhalten (waren aber gemäß Definition der IwCLL nicht refraktär). Bei Baseline hatten 46 % der Patienten mindestens einen Tumor mit einer Größe von  $\geq 5$  cm, 24 % hatten eine dokumentierte 17p-Deletion, 32 % hatten eine dokumentierte 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation, und 23 % hatten eine dokumentierte 11q-Deletion. Die mediane Zeit seit der anfänglichen Diagnose betrug 7 Tage (Spanne: 0,3 bis 34,7 Jahre). Die mediane Zeit seit der neuesten Diagnose eines Rezidivs/eines refraktären Status betrug 2,4 Monate (Spanne: 0,2 bis 80,2 Monate). Die mediane Zeit seit der neuesten systemischen Behandlung betrug 19,5 Monate (Spanne: 0,5 bis 148,8 Monate).

Während der randomisierten Behandlung betrug die mediane Dauer der Exposition gegenüber Duvelisib 12 Monate (Spanne: 0,2 bis 37), wobei 72% der Patienten Duvelisib mindestens 6 Monate lang und 49% Duvelisib mindestens 12 Monate lang erhielten. Die mediane Dauer der Exposition gegenüber Ofatumumab betrug 5 Monate (Spanne:  $> 0,1$  bis 6).

Die Zulassung von Copiktra basiert auf einer Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse von Patienten mit mindestens 2 vorherigen Therapielinien, in der das Nutzen-Risiko-Verhältnis in dieser stärker vorbehandelten Population im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation positiver ausfiel.

In dieser Teilmenge von Patienten mit mindestens 2 vorherigen Therapielinien (95 erhielten randomisiert Duvelisib, 101 erhielten randomisiert Ofatumumab) betrug das mediane Patientenalter 69 Jahre (Spanne: 40 bis 90 Jahre), wobei 70 % der Patienten über 65 Jahre alt waren, 59 % männlich waren und 88 % einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 aufwiesen. 62 % der Patienten hatten ein Rai-Stadium von  $\geq I$ , und 38 % hatten ein Binet-Stadium von  $\geq B$ . Der prozentuale Anteil von Patienten mit dem IGHV-Status „unmutiert“ (Ig-Schwerkette V-111) betrug 69 %. 46 % hatten zuvor 2 Therapielinien und 54 % hatten zuvor 3 oder mehr Therapielinien erhalten. 96 % der Patienten hatten zuvor eine Therapie mit Alkylanzien erhalten, wobei 51 % der Patienten zuvor eine Therapie mit Bendamustin erhalten hatten; 86 % der Patienten hatten zuvor eine Therapie mit Rituximab erhalten. 70 % der Patienten im Duvelisib-Arm und 77 % der Patienten im Ofatumumab-Arm hatten zuvor eine Behandlung mit einem Purin-Analogen erhalten (waren aber gemäß Definition der IwCLL nicht refraktär). Bei Baseline hatten 52 % der Patienten mindestens einen Tumor mit einer Größe von  $\geq 5$  cm, 22 % hatten eine dokumentierte 17p-Deletion, 31 % hatten eine dokumentierte 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation, und 27 % hatten eine dokumentierte 11q-Deletion. Die mediane Zeit seit der anfänglichen Diagnose betrug 8 Tage (Spanne: 0,9 bis 34,7 Jahre). Die mediane Zeit seit der neuesten Diagnose eines Rezidivs/eines refraktären Status betrug 2,6 Monate (Spanne: 0,2 bis 69 Monate). Die mediane Zeit seit der neuesten systemischen Behandlung betrug 15,5 Monate (Spanne: 0,5 bis 107,2 Monate).

Während der randomisierten Behandlung betrug die mediane Dauer der Exposition gegenüber Duvelisib 13 Monate (Spanne: 0,2 bis 37), wobei 80% der Patienten Duvelisib mindestens 6 Monate lang und 52% Duvelisib mindestens 12 Monate lang erhielten. Die mediane Dauer der Exposition gegenüber Ofatumumab betrug 5 Monate (Spanne:  $> 0,1$  bis 6).

Die Wirksamkeit basierte auf dem primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (*Progression-free survival*, PFS) gemäß Beurteilung durch eine unabhängige Prüfungskommission (*Independent Review Committee*, IRC). Beide Patientenarme sollten nach Absetzung der randomisierten Behandlung und bis Einleitung einer anschließenden Krebstherapie im Hinblick auf eine Krankheitsprogression nachbeobachtet werden. Eine weitere Messgröße für die Wirksamkeit war die Gesamtansprechrates. Die Wirksamkeitsendpunkte „Gesamtansprechrates“ und „Gesamtüberleben“ wurden als wichtige sekundäre Endpunkte ausgewiesen und sollten nur dann nacheinander geprüft werden, wenn der primäre Endpunkt PFS signifikant war.

Die Ergebnisse für die Teilmenge der Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien sind in Tabelle 3 und Abbildung 1 dargestellt

**Tabelle 3: Wirksamkeit bei CLL nach mindestens zwei vorherigen Therapien (IPI-145-07)**

Ergebnis	Duvelisib N = 95	Ofatumumab N = 101
<b>PFS gemäß IRC</b>		
Medianes PFS (95-%-KI), Monate <sup>a</sup>	16,4 (12,0, 20,5)	9,1 (7,9, 10,7)
Hazard Ratio (95-%-KI), <sup>b</sup> Duvelisib/Ofatumumab	0,4 (0,27, 0,59)	
p-Wert	< 0,0001	
<b>Ansprechrate gemäß IRC</b>		
ORR, n (%) <sup>c</sup> (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-Wert	< 0,0001	
<b>Gesamtüberleben (OS<sup>d</sup>)</b>		
Medianes OS (95-%-KI), Monate <sup>a</sup>	45,2 (35,9, 59,7)	46,9 (33,3, 75,0)
Hazard Ratio (95-%-KI), <sup>b</sup> p-Wert für Duvelisib/Ofatumumab	1,1 (0,7, 1,6) 0,6065	

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; CR = vollständiges Ansprechen [*Complete Response*]; IRC = unabhängige Prüfungskommission [*Independent Review Committee*]; PFS = progressionsfreies Überleben [*Progression-Free Survival*]; PR = partielles Ansprechen [*Partial Response*];

<sup>a</sup> Kaplan-Meier-Schätzung

<sup>b</sup> Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Verwendung derselben Randomisierungsstrata, die auch für die Randomisierung verwendet wurden

<sup>c</sup> IWCLL-Ansprechkriterien oder überarbeitete IWG-Ansprechkriterien, mit Modifizierung im Hinblick auf behandlungsbedingte Lymphozytose

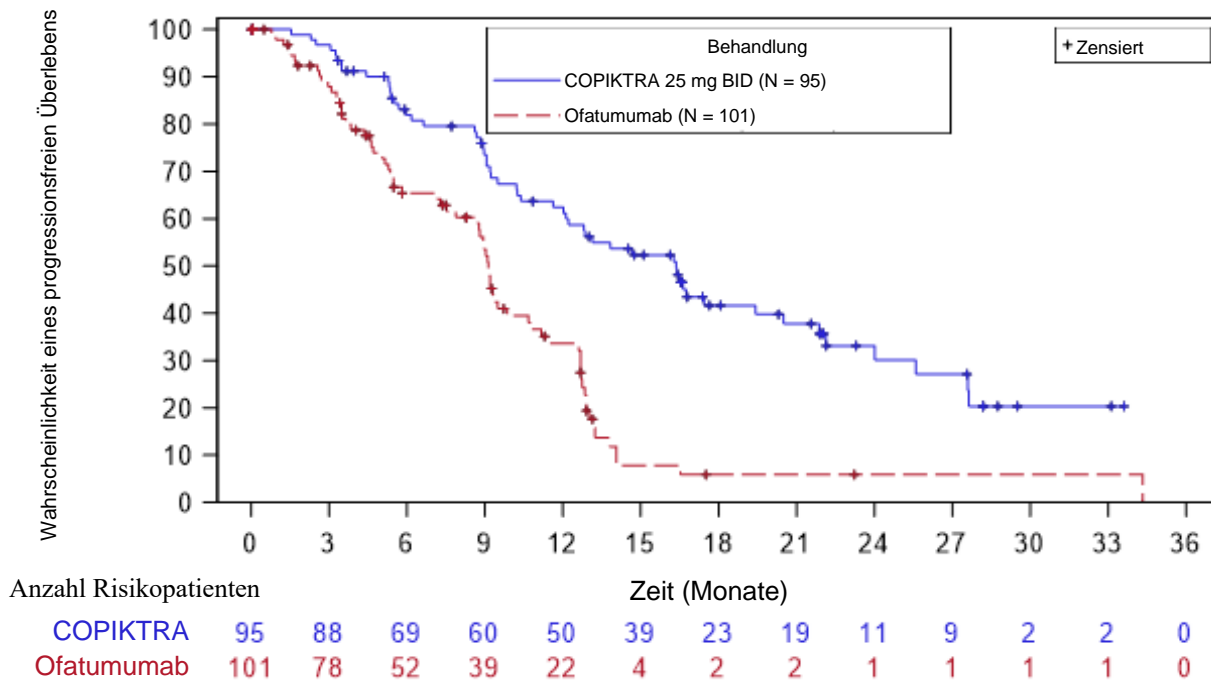
<sup>d</sup> Die OS-Analyse umfasst Daten von Patienten, die Ofatumumab während der Studie erhielten und anschließend im Rahmen einer Verlängerungsstudie weiter mit Duvelisib behandelt haben, basierend auf einer Intent-to-treat-Analyse. Patienten in beiden Armen wurden nach Absetzen der randomisierten Behandlung unabhängig von den angewendeten Folgetherapien weiter im Hinblick auf das OS nachbeobachtet. Die OS-Analyse wurde nach Abschluss der Studie aller Teilnehmer gemäß der endgültigen Auswertung aktualisiert.

**Tabelle 4: Zusammenfassung von PFS und Ansprechraten bei der Therapie von Untergruppen bei Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien – (IPI-145-07)**

Ergebnis gemäß IRC	Duvelisib	Ofatumumab
<b>17p-Deletion/TP53-Mutation</b>	<b>N = 29</b>	<b>N = 30</b>
Medianes PFS (95-%-KI), Monate <sup>a</sup>	12,8 (8,9, 22,1)	8,7 (5,3, 12,6)
Hazard Ratio (95-%-KI), <sup>b</sup> Duvelisib/Ofatumumab	0,36 (0,18, 0,72)	
ORR, (95-%-KI) <sup>c</sup>	72,4 (56,1, 88,7)	36,7 (19,4, 53,9)
<b>Alter ≥ 65 Jahre</b>	<b>N = 68</b>	<b>N = 69</b>
Medianes PFS (95-%-KI), Monate <sup>a</sup>	16,4 (10,4, 24,0)	9,2 (8,7, 10,8)
Hazard Ratio (95-%-KI), <sup>b</sup> Duvelisib/Ofatumumab	0,38 (0,24, 0,61)	
ORR, (95-%-KI) <sup>c</sup>	77,9 (68,1, 87,8)	39,1 (27,6, 50,6)
<b>IGHV-Status „unmutiert“</b>	<b>N = 65</b>	<b>N = 70</b>
Medianes PFS (95-%-KI), Monate <sup>a</sup>	17,4 (12,0, 24,0)	9,0 (7,3, 10,7)
Hazard Ratio (95-%-KI), <sup>b</sup> Duvelisib/Ofatumumab	0,27 (0,17, 0,45)	
ORR, (95-%-KI) <sup>c</sup>	86,2 (77,8, 94,6)	40 (28,5, 51,5)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; IRC = unabhängige Prüfungskommission [*Independent Review Committee*]; PFS = progressionsfreies Überleben [*Progression-Free Survival*]  
<sup>a</sup> Kaplan-Meier-Schätzung  
<sup>b</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell  
<sup>c</sup> IWCLL-Ansprechkriterien oder überarbeitete IWG-Ansprechkriterien, mit Modifizierung im Hinblick auf behandlungsbedingte Lymphozytose

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des PFS gemäß IRC bei Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien (IPI-145-07)**



Klinische Wirksamkeit bei rezidiertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL)

*IPI-145-06*

Die Wirksamkeit von Duvelisib bei Patienten mit zuvor behandeltem FL basiert auf einer einarmigen multizentrischen Studie (Studie IPI-145-06). In dieser Studie wurde Duvelisib 25 mg BID bei 129 Patienten mit indolentem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL einschließlich: FL, n = 83; SLL, n = 28 und Marginalzonenlymphom [MZL], n = 18) angewendet, die gegenüber Rituximab und entweder einer Chemotherapie oder einer Radioimmuntherapie refraktär waren. Eine refraktäre Erkrankung war definiert als weniger als eine partielle Remission oder ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit FL vom Schweregrad 3b, großzelliger Transformation, vorheriger allogener Transplantation und vorheriger Exposition gegenüber einem PI3K-Inhibitor oder einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor.

Das mediane Alter betrug 65 Jahre (Spanne: 30 bis 90 Jahre), wobei 50 % der Patienten über 65 Jahre und 14 % der Patienten 75 Jahre alt oder älter waren, 68 % männlich waren und 40 % gemäß Beurteilung bei Baseline eine hohe Tumormasse [„bulky disease“] hatten (Zielläsion  $\geq$  5 cm). Im Median hatten die Patienten 3 vorherige Therapielinien erhalten (Spanne: 1 bis 18), wobei 96 % gegenüber ihrer letzten Therapie refraktär waren und 77 % gegenüber 2 oder mehr vorherigen Therapielinien refraktär waren. 98 % der Patienten waren refraktär gegenüber Rituximab, und 91 % waren refraktär gegenüber einer alkylierenden Substanz. Bei den meisten Patienten (ca. 75 %) trat nach ihrem ersten Behandlungsschema ein frühzeitiges Rezidiv (kein Ansprechen auf die Behandlung oder fortschreitende Erkrankung oder Zeit bis zur nächsten Behandlung weniger als 2 Jahre) auf. Das mediane Alter ab der anfänglichen Diagnose betrug 4,5 Jahre (Spanne: 4 bis 27 Jahre). Die meisten Patienten (95 %) hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1.



Die mediane Dauer der Exposition gegenüber Duvelisib betrug 7 Monate (Spanne: 0,4 bis 45,5), wobei 53 % der Patienten Duvelisib mindestens 6 Monate lang und 26 % Duvelisib mindestens 12 Monate lang erhielten.

Die Wirksamkeit basierte auf dem primären Endpunkt „Gesamtansprechrte“. Die sekundären Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben, die Dauer des Ansprechens gemäß Beurteilung durch eine IRC und das Gesamtüberleben (5).

**Tabelle 5: Wirksamkeit bei Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien, rezidiviertem oder refraktärem FL (IPI-145-06)**

Endpunkt	
FL	N = 73
ORR, n (%) <sup>a</sup>	29 (40)
95-%-KI	(31, 54)
CR, n (%)	0
PR, n (%)	29 (40)
Dauer des Ansprechens	
Spanne, Monate	0,0 <sup>+</sup> bis 41,9
Mediane DOR (95-%-KI), Monate <sup>b</sup>	10,01 (6,3, nicht abschätzbar)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; CR = vollständiges Ansprechen [*Complete Response*]; IRC = unabhängige Prüfungskommission [*Independent Review Committee*]; ORR = Gesamtansprechrte (*Overall Response Rate*); PR = partielles Ansprechen [*Partial Response*]

<sup>a</sup> Laut IRC gemäß überarbeiteten Kriterien der International Working Group

<sup>b</sup> Kaplan-Meier-Schätzung

<sup>+</sup> Kennzeichnet eine zensierte Beobachtung

### Ältere Patienten

In klinischen Studien waren 270 Patienten (61 %) aufgenommen, die mindestens 65 Jahre alt waren, und 104 Patienten (24 %), die mindestens 75 Jahre alt waren. Zwischen Patienten unter einem Alter von 65 Jahren und Patienten ab einem Alter von 65 Jahren wurden keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet. Für ältere Patienten (im Alter von  $\geq 65$  Jahren) ist keine bestimmte Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Duvelisib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen von der Geburt bis unter 18 Jahre in der Behandlung maligner Erkrankungen reifer B-Zellen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Exposition gegenüber Duvelisib nahm nach einer Einzeldosis über einen Dosisbereich von 8 mg bis 75 mg (das 0,3- bis 3-Fache der empfohlenen Dosis) dosisproportional zu. Die Dosisproportionalität nach mehreren Dosen wurde nicht ermittelt.

Nach einer Anwendung von 25 mg Duvelisib BID bei den Patienten betrug im Steady-State das geometrische Mittel (VK%) der Höchstkonzentration ( $C_{max}$ ) 1,5  $\mu\text{g/ml}$  (64 %) und der AUC 7,9  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (77 %).

### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von 25 mg Duvelisib nach einer oralen Einzeldosis bei gesunden Probanden betrug 42 %. Bei den Patienten wurde eine mediane Zeit bis zur Spitzenkonzentration ( $T_{max}$ ) von 1 bis 2 Stunden beobachtet.

### *Auswirkungen von Nahrung*

Duvelisib kann mit oder ohne Nahrung angewendet werden. Bei Anwendung einer Einzeldosis Duvelisib mit einer fettreichen Mahlzeit (Fett machte etwa 50 % des Gesamtkaloriengehalts der Mahlzeit aus) war die  $C_{max}$  um ca. 37 % und die AUC um ca. 6 % geringer als im Nüchternzustand.

### Verteilung

Die Proteinbindung von Duvelisib beträgt mehr als 95 %. Der mittlere Blut/Plasma-Quotient betrug 0,5. Das geometrische Mittel (VK%) des scheinbaren Verteilungsvolumens im Steady-State ( $V_{ss}/F$ ) beträgt 28,5 l (62 %).

### Biotransformation

Duvelisib wird überwiegend über Cytochrom P450 CYP3A4 metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist IPI-656, das bei den klinisch beobachteten Expositionshöhen pharmakologisch inaktiv ist.

### Elimination

Das geometrische Mittel (VK%) der scheinbaren systemischen Clearance im Steady-State beträgt bei Lymphom- oder Leukämie-Patienten 4,2 l/Stunde (56 %). Das geometrische Mittel (VK%) der Eliminationshalbwertszeit von Duvelisib beträgt im Zeitraum von 0-8 Stunden nach Dosisgabe 4,7 Stunden (57 %).

### *Ausscheidung*

Nach einer oralen Einzeldosis von 25 mg radioaktiv markiertem Duvelisib wurden 79 % der Radioaktivität über die Fäzes (11 % unverändert) und 14 % über den Urin (1 % unverändert) ausgeschieden. Diese Daten wurden bei gesunden Probanden ermittelt.

### *In-vitro*-Studien zur Ermittlung der Arzneimittelwechselwirkungen

Duvelisib ist ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Duvelisib wird nach einer oralen Dosis in hohem Maße resorbiert, weshalb keine klinisch relevanten Auswirkungen von P-gp- und BCRP-Inhibitoren zu erwarten sind.

*In-vitro*-Studien in Kombination mit humanen *In-vivo*-Pharmakokinetik(PK)-Daten legten die Vermutung nahe, dass klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen von Duvelisib und seinem Hauptmetaboliten IPI-656 mit Substraten von OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP oder P-gp unwahrscheinlich sind. Daher werden Studien zur Ermittlung der Arzneimittelwechselwirkungen mit P-gp, BCRP und CYP2C8 nicht als notwendig erachtet.

Sowohl Duvelisib als auch IPI-656 wurden als direkte Inhibitoren von CYP2C8 und CYP3A4 sowie als metabolismusabhängige Inhibitoren von CYP3A4 ermittelt (siehe Abschnitt 4.5). Simulationen ließen darauf schließen, dass Duvelisib bei supratherapeutischen Dosen ein schwacher Inhibitor von CYP2C8 sein kann; es gilt als unwahrscheinlich, dass dies zu klinisch relevanten Wechselwirkungen führt.

### Besondere Patientengruppen

Alter (18 bis 90 Jahre), Geschlecht, Abstammung, Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 23 ml/min bis 80 ml/min), Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A, B und C) sowie Körpergewicht (40 kg bis 154 kg) hatten keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Duvelisib.

Die Pharmakokinetik von Duvelisib war bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung hoch variabel. Das geometrische Mittel der  $AUC_{0-\infty}$  von Duvelisib bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung war (innerhalb eines Bereichs von 20 %) niedriger als die bei gesunden Probanden beobachtete Exposition und betrug

89 %, 94 % bzw. 81 % der bei gesunden Probanden beobachteten Exposition; dies gilt nicht als klinisch signifikant. Die Expositionen bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Funktionsstörung waren hoch variabel (VK% 46 % – 67 %), und diese Patienten sind sorgfältig auf unerwünschte Ereignisse zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Die bei Krebspatienten ermittelten Expositionen waren ungefähr 2-mal höher als die bei gesunden Probanden ermittelten Expositionen.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Ratten und Javaneraffen standen Nebenwirkungen hauptsächlich in Zusammenhang mit einer erwarteten überhöhten pharmakologischen Wirkung, einschließlich unerwünschter Wirkungen auf Lymphgewebe, Knochenmark und hämatologische Parameter, bei 8- bis 16-fachen Expositionen gegenüber freiem Duvelisib, was einer Duvelisib-Gesamtkonzentration von dem 2- bis 11-Fachen der maximal empfohlenen Humandosis (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) von 25 mg BID beim Menschen entspricht.

Duvelisib verursachte in *In-vitro*- oder *In-vivo*-Tests keine genetischen Schäden.

In Dosisfindungsstudien und pivotalen Studien zur embryofetalen Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen führte Duvelisib (freie Fraktion) nur bei Expositionen im freien Plasma von mehr als dem 25-Fachen von 25 mg BID beim Menschen (MRHD), was einer 4- bis 5-fachen Gesamtplasmakonzentration entspricht, zu einer embryofetalen Entwicklungstoxizität.

Studien zur Fertilität wurden mit Duvelisib nicht durchgeführt. In den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden histologische Befunde bei männlichen und weiblichen Ratten festgestellt; diese betrafen bei männlichen Tieren die Hoden (Epithelatrophie in den Samenkanälchen, vermindertes Gewicht, weiche Hoden) und die Nebenhoden (geringe Größe, Oligospermie/Aspermie) und bei weiblichen Tieren die Ovarien (vermindertes Gewicht) und den Uterus (Atrophie).

Studien zur Karzinogenität wurden mit Duvelisib nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Hochdisperses Siliciumdioxid  
Crospovidon  
Magnesiumstearat  
Mikrokristalline Cellulose

#### Kapselhülle

Gelatine  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

#### Drucktinte

Schellack  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Propylenglycol  
Ammoniak-Lösung (10 %)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Copiktra 15 mg Hartkapseln

4 Jahre

#### Copiktra 25 mg Hartkapseln

5 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Unter 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Copiktra 15 mg Hartkapseln

Kindergesicherte Blisterpackungen aus PCV-PE-PCTFE/Aluminium.

Packungsgröße: 28-Tage-Karton mit 56 Kapseln (2 Blisterpackungen mit je 28 Kapseln).

#### Copiktra 25 mg Hartkapseln

Kindergesicherte Blisterpackungen aus PCV-PE-PCTFE/Aluminium.

Packungsgröße: 28-Tage-Karton mit 56 Kapseln (2 Blisterpackungen mit je 28 Kapseln).

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1542/001

EU/1/21/1542/002

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Mai 2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Copiktra 15 mg Hartkapseln  
Duvelisib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält 15 mg Duvelisib (als Monohydrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

56 Hartkapseln (2 Blisterpackungen mit je 28 Kapseln)

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Unter 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1542/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Copiktra 15 mg Kapseln

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN HÜLLE, DIE DIE BLISTERPACKUNG ENTHÄLT

### ÄUSSERE HÜLLE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Copiktra 15 mg Hartkapseln  
Duvelisib

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 15 mg Duvelisib (als Monohydrat).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

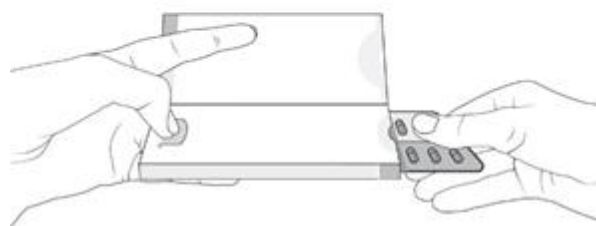
#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Hartkapseln

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

##### 1. Hier drücken und festhalten



##### ANWEISUNGEN ZUM ÖFFNEN

1. Den Knopf vorsichtig mit dem Daumnagel drücken und gedrückt halten.
2. Medikamentenkarte herausziehen.
3. Die für den jeweiligen Tag vorgesehene Kapsel auf dem Blisterpackungsstreifen ausfindig machen, herausdrücken und Kapsel einnehmen.
4. Zum Schließen den Blisterpackungsstreifen wieder in die Packung schieben.

##### 2. Hier herausziehen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Unter 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1542/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Copiktra 15 mg Hartkapseln  
Duvelisib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Secura Bio Limited

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Copiktra 25 mg Hartkapseln  
Duvelisib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält 25 mg Duvelisib (als Monohydrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

56 Hartkapseln (2 Blisterpackungen mit je 28 Kapseln)

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Unter 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**



**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1542/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Copiktra 25 mg Kapseln

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN HÜLLE, DIE DIE BLISTERPACKUNG ENTHÄLT

### ÄUSSERE HÜLLE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Copiktra 25 mg Hartkapseln  
Duvelisib

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 25 mg Duvelisib (als Monohydrat).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

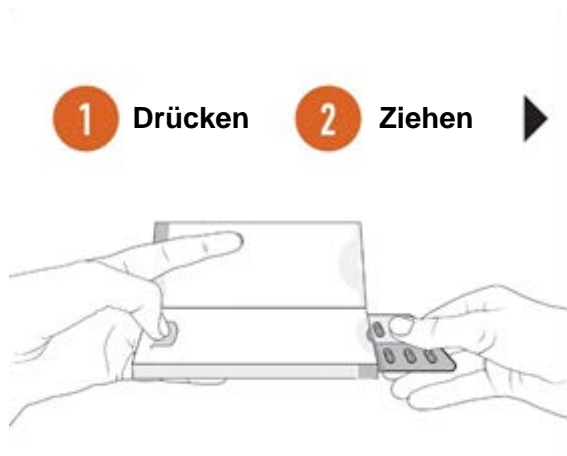
#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Hartkapseln

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

##### 1. Hier drücken und festhalten



##### ANWEISUNGEN ZUM ÖFFNEN

1. Den Knopf vorsichtig mit dem Daumnagel drücken und gedrückt halten.
2. Medikamentenkarte herausziehen.
3. Die für den jeweiligen Tag vorgesehene Kapsel auf dem Blisterpackungsstreifen ausfindig machen, herausdrücken und Kapsel einnehmen.
4. Zum Schließen den Blisterpackungsstreifen wieder in die Packung schieben.

##### 2. Hier herausziehen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Unter 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1542/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Copiktra 25 mg Hartkapseln  
Duvelisib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Secura Bio Limited

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER- UND PRODUKTCODE>**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

**Copiktra 15 mg Hartkapseln**  
**Copiktra 25 mg Hartkapseln**  
Duvelisib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Copiktra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Copiktra beachten?
3. Wie ist Copiktra einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Copiktra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Copiktra und wofür wird es angewendet?

Copiktra ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Duvelisib enthält. Es wirkt, indem es die Wirkungen von Enzymen hemmt, die für das Wachstum und das Überleben von B-Lymphozyten (einer Art von weißen Blutkörperchen) benötigt werden. Diese Enzyme sind bei bestimmten krebsartigen weißen Blutkörperchen überaktiv, und indem Copiktra diese Enzyme hemmt, kann es krebsartige B-Lymphozyten abtöten und ihre Anzahl reduzieren.

Copiktra wird zur Behandlung von Krebserkrankungen der B-Lymphozyten angewendet, die bezeichnet werden als

- chronische lymphatische Leukämie (oder kleinzelliges lymphozytisches Lymphom)
- follikuläre Leukämie.

Bei diesen Erkrankungen vermehren sich die B-Lymphozyten zu schnell und leben zu lang, sodass im Blut oder in den Lymphknoten zu viele von ihnen vorhanden sind. Copiktra wird angewendet, wenn Patienten zuvor mindestens 2 andere Therapien erhalten haben, die nicht gewirkt haben oder nicht mehr wirken.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Copiktra beachten?

**Copiktra darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Duvelisib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Sprechen Sie vor der Einnahme von Copiktra mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Copiktra einnehmen,

- wenn Sie eine Infektion haben. Diese muss behandelt werden, bevor Sie mit der Einnahme von Copiktra beginnen.
- wenn Sie an Darmproblemen leiden
- wenn Sie Probleme mit der Lunge oder der Atmung haben.

### Infektionen

Infektionen treten während der Behandlung mit Copiktra häufig auf und können schwerwiegend und tödlich sein. Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie während der Behandlung mit Copiktra Fieber, Schüttelfrost oder andere Anzeichen einer Infektion haben. Ihr Arzt kann Ihnen während Ihrer Behandlung mit Copiktra ein anderes Arzneimittel verschreiben, um bestimmten Arten von Infektionen vorzubeugen.

### Durchfall oder Entzündung Ihres Darms

Durchfall oder eine Entzündung Ihres Darms (Kolitis) treten während der Behandlung mit Copiktra häufig auf und können schwerwiegend und tödlich sein. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Durchfall neu auftritt oder sich verschlimmert, Sie Schleim oder Blut im Stuhl haben oder an starken Abdominalschmerzen (im Magenbereich) leiden. Ihr Arzt oder Apotheker sollte Ihnen ein Arzneimittel verschreiben, das Ihren Durchfall lindert, und Sie mindestens wöchentlich untersuchen. Wenn Ihr Durchfall stark ist oder Durchfallmedikamente nicht wirken, müssen Sie unter Umständen mit einem Steroid-Arzneimittel behandelt werden.

### Hautreaktionen

Copiktra kann Ausschläge oder andere Hautreaktionen verursachen, die schwerwiegend und tödlich sein können. Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen ein Hautausschlag neu auftritt oder sich verschlimmert, oder wenn Sie während der Behandlung mit Copiktra andere Hautreaktionen haben, einschließlich:

- schmerzhafte wund Stellen oder Geschwüre auf Ihrer Haut, Ihren Lippen oder in Ihrem Mund
- schwerer Ausschlag mit Blasenbildung oder Abschälen der Haut
- Ausschlag mit Juckreiz
- Ausschlag mit Fieber

Ihr Arzt muss Ihnen unter Umständen Arzneimittel verschreiben, einschließlich eines Steroid-Arzneimittels, um Ihren Hautausschlag oder andere Hautreaktionen zu behandeln.

### Entzündung der Lunge

Copiktra kann eine Entzündung Ihrer Lunge verursachen, die schwerwiegend und tödlich sein kann. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen Husten oder Atembeschwerden neu auftreten oder sich verschlimmern. Ihr Arzt kann Tests durchführen, um Ihre Lunge zu untersuchen, wenn Sie Atembeschwerden haben. Wenn bei Ihnen eine Entzündung der Lunge auftritt, die nicht auf eine Infektion zurückzuführen ist, kann Ihr Arzt Sie mit einem Steroid-Arzneimittel behandeln.

### Erhöhte Leberenzyme

Copiktra kann Veränderungen in Bluttests zur Untersuchung Ihrer Leber verursachen. Ihr Arzt wird Sie während Ihrer Behandlung mit Copiktra auf Leberprobleme untersuchen. Informieren Sie unverzüglich ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome von Leberprobleme auftreten, einschließlich einer Gelbfärbung Ihrer Haut oder des weißen Teils Ihrer Augen (Gelbsucht), Bauchschmerzen oder einer stärkeren Neigung zu Blutergüssen oder Blutungen als normal.

### Blutbild

Bei mit Copiktra behandelten Patienten können niedrige Zahlen weißer Blutkörperchen (Neutropenie) und eine Verringerung der Zahl roter Blutkörperchen (Anämie oder Blutarmut) auftreten. Beide Umstände können schwerwiegend sein. Ihr Arzt wird Ihr Blutbild regelmäßig untersuchen. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie Fieber bekommen oder bei Ihnen irgendwelche



Anzeichen für Infektionen auftreten, wenn Sie sich müde oder schwindelig fühlen oder wenn Sie Kopfschmerzen haben.

Wenn eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit Copiktra bei Ihnen auftritt, kann Ihr Arzt Ihre Behandlung unterbrechen, Ihre Copiktra-Dosis ändern oder Ihre Behandlung mit Copiktra vollständig abbrechen.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel darf Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verabreicht werden, da es in dieser Altersklasse nicht untersucht wurde.

### **Einnahme von Copiktra zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist wichtig, weil Copiktra die Wirkung einiger anderer Arzneimittel beeinflussen kann und einige andere Arzneimittel die Wirkung von Copiktra beeinflussen können.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- **Alfentanil, Fentanyl, Methadon, Buprenorphin/Naloxon**, Arzneimittel zur Schmerzlinderung
- **Alfuzosin**, ein Arzneimittel zur Behandlung einer vergrößerten Prostata
- **Amiodaron, Bepridil, Disopyramid, Lidocain, Chinidin**, Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen
- **Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil**, Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzproblemen
- **Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Efavirenz, Etravirine, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir**, Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen
- **Aprepitant**, ein Arzneimittel zur Vorbeugung von Erbrechen
- **Boceprevir, Telaprevir**, Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C
- **Bosentan**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Lungenhochdruck, einer Lungenerkrankung, die das Atmen erschwert
- **Budesonid, Fluticason**, Steroid-Arzneimittel zur Behandlung von Heuschnupfen und Asthma, und **Salmeterol**, zur Behandlung von Asthma
- **Buspiron, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Zolpidem**, Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems
- **Carbamazepin, Mephenytoin, Phenytoin**, Arzneimittel zur Vorbeugung von Krampfanfällen
- **Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus**, Arzneimittel zur Vorbeugung einer Organabstoßung nach einer Transplantation
- **Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin, Nafcillin, Telithromycin**, Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen
- **Cisaprid**, ein Arzneimittel zur Linderung bestimmter Magenprobleme
- **Colchicin**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Gicht
- **Conivaptan**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen
- **Dabigatran, Warfarin**, Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln
- **Dasatinib, Imatinib, Nilotinib, Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin**, Arzneimittel zur Behandlung von Krebs
- **Dihydroergotamin, Ergotamin**, Arzneimittel zur Behandlung von Migränekopfschmerzen
- **Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol**, Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen
- **Midazolam, Triazolam**, bei Einnahme über den Mund, zur Linderung von Schlafstörungen oder Angstzuständen
- **Modafinil**, ein Arzneimittel zur Behandlung übermäßiger Schläfrigkeit
- **orale oder implantierte hormonelle Empfängnisverhütungsmittel**, zur Vorbeugung einer Schwangerschaft

- **Pimozid**, ein Arzneimittel zur Behandlung abnormaler Gedanken oder Gefühle
- **Quetiapin**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Schizophrenie, bipolarer affektiver Störung oder einer schweren Depression
- **Rifabutin, Rifampicin**, Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen, einschließlich Tuberkulose
- **Sildenafil, Tadalafil**, Arzneimittel zur Behandlung von Impotenz und Lungenhochdruck, einer Lungenerkrankung, die das Atmen erschwert
- **„Statin“-Arzneimittel wie Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin**, zur Senkung des Cholesterinspiegels
- **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Präparat zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen
- **Trazodon**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen

### **Einnahme von Copiktra zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Vermeiden Sie das Trinken von Grapefruitsaft. Grapefruitsaft kann die Wirkweise von Copiktra beeinflussen.

### **Schwangerschaft**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Vor der Einnahme von Copiktra sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Die Anwendung von Copiktra während der Schwangerschaft sollte vermieden werden.

Wenn Sie während der Behandlung mit Copiktra schwanger werden, informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt.

### **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Copiktra in die Muttermilch übergeht. Sie sollten während der Behandlung mit Copiktra und mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis nicht stillen.

### **Verhütung**

Wenden Sie während der Behandlung mit Copiktra und nach Erhalt der letzten Copiktra-Dosis mindestens 1 Monat lang eine wirksame Empfängnisverhütung an, die zwei Formen einer zuverlässigen Verhütung umfasst.

### Antibabypille

Es ist nicht bekannt, ob Copiktra die Wirksamkeit der Antibabypille reduziert. Wenn Sie während Ihrer Behandlung mit Copiktra die Antibabypille einnehmen, müssen Sie außerdem eine Barriereverhütungsmethode (wie z. B. Kondome) anwenden. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass Copiktra Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

## **3. Wie ist Copiktra einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis Copiktra beträgt 25 mg zum Einnehmen zweimal täglich. Allerdings kann Ihr Arzt Ihre Copiktra-Dosis ändern oder Sie bitten, die Einnahme von Copiktra abzubrechen, wenn bei Ihnen bestimmte Nebenwirkungen auftreten. Ändern Sie nicht Ihre Dosis oder brechen Sie die Einnahme von Copiktra nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt Rücksprache zu halten.

**Schlucken Sie die Copiktra-Kapseln im Ganzen.**

Öffnen, zerbrechen oder kauen Sie die Kapseln nicht. Sie können Copiktra zu oder zwischen den Mahlzeiten einnehmen. Informieren Sie Ihren Arzt oder Betreuer, wenn Sie Probleme beim Schlucken dieser Kapseln haben.

**Wenn Sie eine größere Menge von Copiktra eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine zu große Menge von Copiktra eingenommen haben, rufen Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker an oder begeben Sie sich zur nächstgelegenen Notaufnahme im Krankenhaus. Nehmen Sie das Arzneimittel und diese Packungsbeilage mit, damit Sie leicht beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

**Wenn Sie die Einnahme von Copiktra vergessen haben**

Achten Sie darauf, keine Einnahme von Copiktra auszulassen. Wenn Sie eine Dosis von Copiktra um weniger als 6 Stunden verspätet einnehmen, nehmen Sie die versäumte Dosis unverzüglich ein, und nehmen Sie die nächste Dosis anschließend zur gewohnten Zeit ein. Wenn Sie eine Dosis um mehr als 6 Stunden verspätet einnehmen, warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

**Wenn Sie die Einnahme von Copiktra abbrechen**

Setzen Sie dieses Arzneimittel nur dann ab, wenn Ihr Arzt Sie dazu anweist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Einige Nebenwirkungen könnten schwerwiegend sein.****Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung:**

- Fieber, Schüttelfrost oder andere Anzeichen einer Infektion
- Neu auftretender oder sich verschlimmernder Durchfall, Schleim oder Blut im Stuhl oder schwere Abdominalschmerzen (im Magenbereich)
- Neu auftretender oder sich verschlimmernder Hautausschlag oder andere Hautreaktionen, einschließlich
  - schmerzhafte wunde Stellen oder Geschwüre auf Ihrer Haut, Ihren Lippen oder in Ihrem Mund
  - schwerer Ausschlag mit Blasenbildung oder Abschälen der Haut
  - Ausschlag mit Juckreiz und/oder Fieber
- Neu auftretende(r) oder sich verschlimmernde(r) Husten oder Atembeschwerden

**Andere Nebenwirkungen**

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Lungeninfektion (Pneumonie)
- Verminderte Anzahl bestimmter weißer Blutkörperchen (Neutropenie)
- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Verminderte Anzahl von Zellen im Blut, die der Blutgerinnung dienen (Thrombozytopenie)
- Verminderter Appetit
- Kopfschmerzen
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- Husten
- Entzündung des Darms (Kolitis), Durchfall (wässriger, loser oder weicher Stuhl), Erbrechen,

- Übelkeit, Magenschmerzen
- Schwierigkeiten beim Ausscheiden von Stuhl (Verstopfung)
- Hautausschlag manchmal mit Blasenbildung
- Schmerzen in den Muskeln, Knochen (Schmerzen im Bewegungsapparat) und Gelenken (Arthralgie)
- Fieber
- Müdigkeit oder Schwächegefühl
- Erhöhter Spiegel eines bestimmten Eiweißes im Blut, anhand dessen sich die Funktion der Bauchspeicheldrüse messen lässt
- Erhöhte Spiegel von Leberenzymen in Bluttests

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Infektion, die sich auf lebenswichtige Organe ausbreiten und dazu führen kann, dass Organe nicht richtig arbeiten (Sepsis)
- Entzündung der Lunge (Pneumonitis, gekennzeichnet durch Husten und Atembeschwerden)

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Schwere und möglicherweise tödliche Abschälung der Haut (toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelausschlag mit erhöhter Zahl weißer Blutkörperchen (Eosinophilie) und den gesamten Körper betreffenden Symptomen)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Copiktra aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Karton und der Blisterpackung nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Unter 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Copiktra enthält**

- Der Wirkstoff ist Duvelisib. Jede Hartkapsel enthält 15 mg oder 25 mg Duvelisib (als Monohydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Kapselinhalt: hochdisperses Siliciumdioxid, Crospovidon, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose.

Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

Drucktinte: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Propylenglycol, Ammoniak-Lösung (10%).

## **Wie Copiktra aussieht und Inhalt der Packung**

### Copiktra 15 mg Hartkapseln

- Undurchsichtige rosafarbene Kapsel mit dem Aufdruck „duv 15 mg“ in schwarzer Drucktinte.
- Packungsgröße: 28-Tage-Karton mit 56 Kapseln (2 Blisterpackungen mit je 28 Kapseln).

### Copiktra 25 mg Hartkapseln

- Undurchsichtige Kapsel mit einem weißen bis grauweißen Kapselunterteil und einem orangefarbenen Kapseloberteil mit dem Aufdruck „duv 25 mg“ auf dem Kapselunterteil in schwarzer Drucktinte.
- Packungsgröße: 28-Tage-Karton mit 56 Kapseln (2 Blisterpackungen mit je 28 Kapseln).

## **Pharmazeutischer Unternehmer**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Irland

## **Hersteller**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

## **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu>.