

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Copiktra 15 mg, gélules

Copiktra 25 mg, gélules

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Copiktra 15 mg, gélules

Chaque gélule contient 15 mg de duvélisib (sous forme de monohydrate)

### Copiktra 25 mg, gélules

Chaque gélule contient 25 mg de duvélisib (sous forme de monohydrate)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule

### Copiktra 15 mg, gélules

Gélules en gélatine dure roses opaques de taille 2, portant la mention «duv 15 mg» à l'encre noire. Dimensions: environ 18 mm x 6 mm (longueur et diamètre).

### Copiktra 25 mg, gélules

Gélules opaques en gélatine dure, de couleur blanc à blanc cassé et orange et de taille 2, portant la mention «duv 25 mg» à l'encre noire. Dimensions: environ 18 mm x 6 mm (longueur et diamètre).

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Copiktra en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de:

- Leucémie lymphoïde chronique (LLC) récidivante ou réfractaire après au moins deux traitements antérieurs (voir les rubriques 4.4 et 5.1).
- Lymphome folliculaire (LF) réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs (voir les rubriques 4.4 et 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Copiktra doit être conduit par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

## Posologie

La dose recommandée est de 25 mg de duvélisib deux fois par jour. Un cycle est composé de 28 jours. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à atteinte d'une toxicité non acceptable.

### *Doses retardées ou oubliées*

Les patients doivent être informés que si une dose a été oubliée depuis moins de 6 heures, la dose oubliée doit être prise dès que possible. La dose suivante devra être prise à l'heure habituelle. Si une dose a été oubliée depuis plus de 6 heures, il est conseillé aux patients d'attendre et de prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

### *Modification de la dose en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4*

La dose de Copiktra doit être réduite à 15 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple le kétoconazole) [voir rubrique 4.5]. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple le fluconazole), mais les effets indésirables éventuels du duvélisib doivent être étroitement surveillés.

### *Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables*

Les toxicités doivent être prises en charge conformément au 1 par le biais d'une réduction de la dose, d'une suspension du traitement ou de l'arrêt de Copiktra.

**Tableau 1: Modifications de la dose de Copiktra et gestion de la toxicité**

| Toxicité                                      | Grade des effets indésirables  | Prise en charge recommandée   |
|---|--|---|
| <b>Effets indésirables non hématologiques</b> |  |   |
| Infections                                    | Infection de grade 3 ou plus   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrompre Copiktra jusqu'à disparition de l'effet indésirable</li><li>• Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite (25 mg ou 15 mg deux fois par jour)</li></ul>  |
|   | Infection clinique à CMV ou virémie (test PCR ou antigénique positif)  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Interrompre Copiktra jusqu'à disparition de l'effet indésirable</li><li>• Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite (25 mg ou 15 mg deux fois par jour)</li><li>• En cas de reprise de Copiktra, contrôler les patients pour une réactivation du CMV (au moyen d'un test PCR ou antigénique) au moins une fois par mois. Dans les études cliniques portant sur l'iNHL, le LF (IPI-145-06) et la LLC/le LL (IPI-145-07), les résultats de la reprise du traitement à la même dose ou de la réduction de la dose sont comparables.</li></ul> |
|   | PPJ  | <ul style="list-style-type: none"><li>• En cas de suspicion de PPJ, suspendre l'administration de Copiktra jusqu'à son évaluation</li><li>• En cas de PPJ confirmée, arrêter Copiktra</li></ul>   |
| Diarrhée ou colite non infectieuse            | Diarrhée légère/modérée (grade 1-2, jusqu'à 6 selles par jour par rapport aux valeurs de référence) et répondant aux agents anti-diarrhéiques, | <ul style="list-style-type: none"><li>• Aucune modification de la dose</li><li>• Instaurer un traitement de soutien par des agents antidiarrhéiques, le cas échéant.</li><li>• Contrôler au moins une fois par semaine jusqu'à disparition de l'effet indésirable</li></ul>   |

| Toxicité           | Grade des effets indésirables   | Prise en charge recommandée   |
|--------------------|---|---|
|                    | OU<br>Colite asymptomatique (grade 1)   |   |
|                    | Diarrhée légère/modérée (grade 1-2, jusqu'à 6 selles par jour par rapport aux valeurs de référence) et ne répondant pas aux agents anti-diarrhéiques  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre Copiktra jusqu'à disparition de l'effet indésirable</li> <li>• Instaurer un traitement de soutien par des stéroïdes à action entérique (par exemple, budésonide).</li> <li>• Contrôler au moins une fois par semaine jusqu'à disparition de l'effet indésirable</li> <li>• Reprendre à une dose réduite (15 mg deux fois par jour)</li> </ul>  |
|                    | Douleurs abdominales, selles contenant du mucus ou du sang, changement des habitudes intestinales, signes péritonéaux,<br><br>OU<br><br>Diarrhée sévère (grade 3, > 6 selles par jour par rapport aux valeurs de référence) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre Copiktra jusqu'à disparition de l'effet indésirable</li> <li>• Initier un traitement de soutien par des stéroïdes à action entérique (par exemple, budésonide) ou des stéroïdes systémiques</li> <li>• Contrôler au moins une fois par semaine jusqu'à disparition de l'effet indésirable</li> <li>• Reprendre à une dose réduite (15 mg deux fois par jour)</li> <li>• En cas de diarrhée récurrente de grade 3 ou de colite récurrente, de quelque grade que ce soit, arrêter Copiktra</li> </ul>  |
|                    | Mise en danger de la vie du patient   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter Copiktra</li> </ul>  |
| Réactions cutanées | Grade 1-2   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune modification de la dose</li> <li>• Instaurer des soins de soutien avec des émoullients, des antihistaminiques (pour soulager le prurit) ou des stéroïdes topiques.</li> <li>• Surveiller étroitement</li> </ul>   |
|                    | Grade 3   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre Copiktra jusqu'à disparition de l'effet indésirable</li> <li>• Passer en revue tous les médicaments concomitants et interrompre tout médicament susceptible de contribuer à l'effet indésirable</li> <li>• Instaurer des soins de soutien par des stéroïdes (topiques ou systémiques) et des antihistaminiques pour soulager le prurit</li> <li>• Surveiller au moins une fois par semaine jusqu'à disparition de l'effet indésirable</li> <li>• Reprendre à une dose réduite (15 mg deux fois par jour)</li> <li>• Si la réaction cutanée grave ne s'améliore pas, s'aggrave ou réapparaît, arrêter Copiktra</li> </ul> |
|                    | Mise en danger de la vie du patient   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter Copiktra</li> </ul>  |
|                    | SSJ, NET, DRESS (de quelque grade que ce soit)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre Copiktra quel que soit le grade du syndrome</li> </ul>   |

| Toxicité                                   | Grade des effets indésirables   | Prise en charge recommandée  |
|--|---|--|
| Pneumonie sans cause infectieuse suspectée | Pneumonie symptomatique modérée (grade 2)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre le traitement par Copiktra</li> <li>• Traiter avec une corticothérapie systémique</li> <li>• Si la pneumonie revient au grade 0 ou 1, le traitement par Copiktra peut être repris à dose réduite (15 mg deux fois par jour).</li> <li>• Si la pneumopathie non infectieuse réapparaît ou si le patient ne répond pas à la corticothérapie, arrêter Copiktra.</li> </ul> |
|  | Pneumopathie grave (grade 3) ou mettant en jeu le pronostic vital   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter Copiktra</li> <li>• Traiter avec une corticothérapie systémique</li> </ul>  |
| Élévation de l'ALT/AST                     | 3 à 5 fois la limite normale supérieure (LNS) (grade 2)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintenir la dose de Copiktra</li> <li>• Contrôler au moins une fois par semaine jusqu'au retour à &lt;3 fois la LNS</li> </ul>   |
|  | >5 à 20 fois la LNS (grade 3)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre le traitement par Copiktra et contrôler au moins une fois par semaine jusqu'au retour à &lt;3 fois la LNS</li> <li>• Reprendre Copiktra à la même dose (25 mg deux fois par jour) pour la première survenue ou à une dose réduite (15 mg deux fois par jour) pour toute survenue ultérieure</li> </ul>  |
|  | >20 fois la LNS (grade 4)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter Copiktra</li> </ul>   |
| <b>Effets indésirables hématologiques</b>  |   |  |
| Neutropénie                                | Numération absolue des neutrophiles (NAN) 0,5 à 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintenir la dose de Copiktra</li> <li>• Contrôler la NAN au moins une fois par semaine</li> </ul>  |
|  | NAN inférieure à 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre le traitement par Copiktra.</li> <li>• Contrôler la NAN jusqu'à ce qu'elle soit supérieure à 0,5 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>• Reprendre Copiktra à la même dose (25 mg deux fois par jour) pour la première survenue ou à une dose réduite (15 mg deux fois par jour) pour toute survenue ultérieure</li> </ul>  |
| Thrombopénie                               | Numération plaquettaire comprise entre 25 et < 50 x 10 <sup>9</sup> /L (grade 3) avec hémorragie de grade 1   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune modification de la dose</li> <li>• Contrôler la numération plaquettaire au moins une fois par semaine</li> </ul>   |
|  | Numération plaquettaire comprise entre 25 et < 50 x 10 <sup>9</sup> /L (grade 3) avec hémorragie de grade 2 ou<br>Numération plaquettaire < 25 x 10 <sup>9</sup> /L (grade 4) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre le traitement par Copiktra</li> <li>• Contrôler la numération plaquettaire jusqu'à ≥ 25 x 10<sup>9</sup>/L et l'arrêt de l'hémorragie (le cas échéant)</li> <li>• Reprendre Copiktra à la même dose (25 mg deux fois par jour) pour la première survenue ou reprendre à une dose réduite (15 mg deux fois par jour) pour les survenues ultérieures</li> </ul>           |

Abréviations: ALT = alanine aminotransférase; NAN = numération absolue des neutrophiles; AST = aspartate aminotransférase; CMV = cytomégalovirus; DRESS = syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques; PCR = amplification en chaîne par polymérase; PPJ = pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*; SSJ = syndrome de Stevens-Johnson; NET = nécrolyse épidermique toxique; LNS = limite normale supérieure

Remarque: toute suspension des doses pendant > 42 jours en raison d'une toxicité liée au traitement entraînera l'arrêt définitif du traitement.

## Populations spécifiques

### *Patients âgés*

Aucun ajustement posologique spécifique n'est nécessaire chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Aucune donnée sur l'insuffisance rénale sévère et terminale avec ou sans dialyse n'est disponible (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique de classe Child Pugh A, B et C (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du duvélisib chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du duvélisib dans la population pédiatrique dans l'indication pour la LLC et le LF.

## Mode d'administration

Copiktra est destiné à une utilisation par voie orale et peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les gélules doivent être avalées entières. Il est conseillé aux patients de ne pas ouvrir, casser ni mâcher les gélules.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Informations générales

La sécurité et l'efficacité du duvélisib après utilisation préalable de l'idélalisib n'ont pas été établies.

### Infections

Des infections graves, voire mortelles, sont survenues chez des patients recevant du duvélisib. Les infections graves les plus fréquentes étaient la pneumonie, la septicémie et les infections des voies respiratoires inférieures. Le délai moyen d'apparition d'une infection de n'importe quel grade était de 3 mois, 75 % des cas survenant dans les 6 mois (voir rubrique 4.8).

Toute infection doit être traitée avant l'instauration du duvélisib. Les patients doivent être surveillés pour détecter toute infection, y compris les signes et symptômes respiratoires, tout au long du traitement. Il convient de conseiller aux patients de signaler rapidement toute nouvelle infection ou toute aggravation d'une infection (voir le 1 concernant la prise en charge des infections).

Des pneumonies PPJ graves, y compris fatales, sont survenues chez des patients recevant du duvélisib. La prophylaxie de la PPJ doit donc être administrée à tous les patients (voir le 1). Une réactivation du CMV/infection par le CMV est survenue chez des patients prenant du duvélisib. Des antiviraux prophylactiques doivent être envisagés pendant le traitement pour prévenir l'infection par le CMV, y compris la réactivation du CMV (voir le 1).

### *Prophylaxie recommandée*

Toute infection doit être traitée avant l'instauration du duvélisib. Les patients doivent être surveillés pour détecter toute infection, y compris les signes et symptômes respiratoires, tout au long du traitement. Il convient de conseiller aux patients de signaler rapidement toute nouvelle infection ou toute aggravation d'une infection (voir le 1 concernant la prise en charge des infections).

La prophylaxie de la PPJ doit être assurée pendant le traitement par le duvélisib. Après la fin du traitement par le duvélisib, la prophylaxie de la PPJ doit être poursuivie jusqu'à ce que la numération absolue de lymphocytes T CD4+ soit supérieure à 200 cellules/ $\mu$ L.

Le traitement par duvélisib doit être suspendu chez les patients chez qui l'on suspecte une PPJ, de quelque grade que ce soit, et interrompu si la PPJ est confirmée.

Des antiviraux prophylactiques doivent être envisagés pendant le traitement par le duvélisib pour prévenir l'infection par le CMV, y compris la réactivation du CMV.

### Diarrhée ou colite

Des diarrhées ou colites graves, y compris mortelles, sont survenues chez des patients recevant du duvélisib. Le délai moyen d'apparition d'une diarrhée ou colite (de quelque grade que ce soit) était de 4 mois, 75 % des cas survenant dans les 8 mois. La durée moyenne de l'effet indésirable était de 0,5 mois. Il convient de conseiller aux patients de signaler rapidement toute nouvelle diarrhée ou toute aggravation d'une diarrhée (voir le 1 concernant la prise en charge de la diarrhée) (voir rubrique 4.8).

### Réactions cutanées

Des réactions cutanées graves, voire mortelles, sont survenues chez des patients recevant du duvélisib. Les cas mortels comprenaient un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et une nécrolyse épidermique toxique (NET). Le délai moyen d'apparition d'une réaction cutanée (de quelque grade que ce soit) était de 3 mois, avec une durée moyenne de l'effet indésirable de 1 mois (voir rubrique 4.8).

Les termes employés pour caractériser les réactions cutanées graves ont principalement été «prurigineuses», «érythémateuses» ou «maculopapuleuses». Parmi les manifestations moins fréquentes figurent l'exanthème, la desquamation, l'érythrodermie, l'exfoliation cutanée, la nécrose des kératinocytes et l'éruption papuleuse. Il convient de conseiller aux patients de signaler rapidement toute nouvelle réaction cutanée ou toute aggravation d'une réaction cutanée (voir le 1 concernant la prise en charge des réactions cutanées). Tous les médicaments concomitants doivent être examinés et tout médicament pouvant contribuer à l'effet indésirable doit être interrompu.

### Pneumopathie

Des pneumopathies graves, voire mortelles, sans cause infectieuse apparente, sont survenues chez des patients recevant du duvélisib. Le délai moyen d'apparition d'une pneumopathie (de quelque grade que ce soit) était de 4 mois, 75 % des cas survenant dans les 9 mois (voir rubrique 4.8). La durée moyenne de l'effet indésirable était de 1 mois, 75 % des cas ayant guéri dans un délai de 2 mois (voir le 1 concernant la prise en charge de la pneumopathie).

### Hépatotoxicité

Des élévations des taux d'ALT et/ou d'AST de grade 3 et 4 sont apparues chez les patients recevant du duvélisib. Deux pour cent des patients ont présenté à la fois une ALT ou une AST supérieure à 3 fois la LNS et une bilirubine totale supérieure à 2 fois la LNS. Le délai moyen d'apparition d'une élévation des transaminases (de quelque grade que ce soit) était de 2 mois, la durée moyenne de l'effet indésirable étant de 1 mois. La fonction hépatique doit être surveillée pendant le traitement par le duvélisib, en particulier pendant les trois premiers mois du traitement, sur une base mensuelle. Cette

recommandation s'applique aux patients qui présentent uniquement une élévation de l'ALT et de l'AST.

### Neutropénie

Des neutropénies de grade 3 ou 4 sont survenues chez les patients recevant du duvélisib. Le délai moyen d'apparition d'une neutropénie de grade  $\geq 3$  était de 2 mois, 75 % des cas survenant dans les 4 mois. La numération des neutrophiles doit être contrôlée au moins toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement par le duvélisib.

### Inducteurs du CYP3A4

L'exposition au duvélisib peut être réduite en cas d'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A. Comme une réduction des concentrations plasmatiques de duvélisib peut entraîner une diminution de l'efficacité, l'administration concomitante de duvélisib avec des inducteurs puissants du CYP3A doit être évitée (voir rubrique 4.5).

### Substrats du CYP3A

Le duvélisib et son principal métabolite, IPI-656, sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Ainsi, le duvélisib a le potentiel d'interagir avec des médicaments qui sont métabolisés par le CYP3A, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de l'autre produit (voir rubrique 4.5). Lorsque le duvélisib est administré en concomitance avec d'autres médicaments, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'autre médicament doit être consulté pour connaître les recommandations relatives à l'administration concomitante avec les inhibiteurs du CYP3A4. Le traitement concomitant par le duvélisib avec des substrats sensibles du CYP3A doit être évité et des médicaments alternatifs moins sensibles à l'inhibition du CYP3A4 doivent être utilisés dans la mesure du possible.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du duvélisib

#### *Inducteurs puissants et modérés du CYP3A4*

L'administration concomitante de 600 mg de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A, une fois par jour pendant 7 jours avec une dose unique de 25 mg de duvélisib par voie orale chez des adultes en bonne santé (N = 13) a diminué la  $C_{max}$  du duvélisib de 66 % et l'ASC de 82 %. L'administration concomitante avec un puissant inducteur du CYP3A diminue l'aire sous la courbe (ASC) du duvélisib (voir rubrique 5.2), ce qui peut réduire son efficacité. L'administration concomitante de duvélisib et de puissants inducteurs du CYP3A4 (par ex., apalutamide, carbamazépine, enzalutamide, mitotane, phénytoïne, rifampicine, millepertuis) doit être évitée.

L'administration concomitante de 200 mg d'étravirine, un inducteur modéré du CYP3A, deux fois par jour pendant 10 jours, et d'une dose unique de 25 mg de duvélisib par voie orale chez des adultes en bonne santé (N = 20) a diminué la  $C_{max}$  du duvélisib de 16 % et l'ASC de 35 %. L'administration concomitante de duvélisib et d'inducteurs modérés du CYP3A diminue l'ASC du duvélisib à moins de 1,5 fois et une réduction de la dose n'est pas recommandée. Des exemples d'inducteurs modérés du CYP3A4 sont le bosentan, l'éfavirenz, l'étravirine, le phénobarbital et la primidone. Si un inducteur modéré du CYP3A4 doit être utilisé, le patient doit être étroitement surveillé en raison d'un défaut potentiel d'efficacité. Exemples: bosentan, éfavirenz, étravirine, phénobarbital, primidone.

#### *Inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A*

L'administration concomitante d'un puissant inhibiteur du CYP3A, le kétoconazole (à raison de 200 mg deux fois par jour pendant 5 jours), et d'une dose orale unique de 10 mg de duvélisib chez des adultes en bonne santé (N = 16) a augmenté la  $C_{max}$  du duvélisib de 1,7 fois et l'ASC de 4 fois. En raison de l'auto-inhibition du CYP3A4 en fonction du temps, la sensibilité du duvélisib aux inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4 est diminuée à l'état d'équilibre. Sur la base de modélisations et de



simulations pharmacocinétiques basées sur la physiologie (PBPK), l'augmentation de l'exposition au duvélisib est estimée à ~1,6 fois à l'état d'équilibre chez les patients atteints d'un cancer lorsqu'il est utilisé de façon concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole.

La dose de duvélisib doit être réduite à 15 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (voir rubrique 4.2) (par exemple, kétoconazole, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycine, télichromycine, itraconazole, néfazodon, cobicistat, voriconazole et posaconazole, et jus de pamplemousse).

La modélisation et la simulation PBPK n'ont estimé aucun effet cliniquement significatif sur les expositions au duvélisib des inhibiteurs modérés du CYP3A4 utilisés de façon concomitante. Une réduction de la dose de duvélisib n'est pas nécessaire en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.2) (par exemple, aprépitant, ciprofloxacine, conivaptan, crizotinib, ciclosporine, diltiazem, dronédarone, érythromycine, fluconazole, fluvoxamine, imatinib, tofisopam, vérapamil).

#### Effet du duvélisib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

##### *Substrats du CYP3A4*

L'administration concomitante de doses multiples de duvélisib 25 mg 2 fois par jour pendant 5 jours et d'une dose orale unique de 2 mg de midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, chez des adultes en bonne santé (N = 14), a augmenté l'ASC du midazolam de 4,3 fois et la C<sub>max</sub> de 2,2 fois. Des simulations PBPK chez des patients atteints d'un cancer à l'état d'équilibre ont montré que la C<sub>max</sub> et l'ASC du midazolam augmenteraient respectivement d'environ 2,5 et ≥5 fois. L'administration concomitante de midazolam avec le duvélisib doit être évitée.

Le duvélisib et son principal métabolite, IPI-656, sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Une réduction de la dose du substrat du CYP3A4 doit être envisagée en cas d'administration concomitante avec le duvélisib, en particulier pour les médicaments à indice thérapeutique étroit. Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes de toxicité du substrat sensible du CYP3A4 administré de manière concomitante. Des exemples de substrats sensibles comprennent: alfentanil, avanafil, buspirone, conivaptan, darifénacine, darunavir, ébastine, évérolimus, ibrutinib, lomitapide, lovastatine, midazolam, naloxéol, nisoldipine, saquinavir, simvastatine, sirolimus, tacrolimus, tipranavir, triazolam, vardénafil, budésonide, dasatinib, dronédarone, élétriptan, éplérenone, féléodipine, indinavir, lurasidone, maraviroc, quétiapine, sildénafil, ticagrelor, tolvaptan. Des exemples de substrats modérément sensibles comprennent: alprazolam, aprépitant, atorvastatine, colchicine, éliglustat, pimozide, rilpivirine, rivaroxaban, tadalafil. Cette liste n'est pas exhaustive et n'est fournie qu'à titre indicatif. Le RCP de l'autre produit doit être consulté pour connaître les recommandations concernant l'administration concomitante avec les inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.4).

##### *Contraceptifs hormonaux*

On ne sait pas actuellement si le duvélisib réduit l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, il convient de conseiller aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux d'utiliser une deuxième méthode de contraception de type barrière (voir rubrique 4.6).

##### *Inhibiteurs de la pompe à protons*

L'analyse pharmacocinétique de population (POPPK) a montré que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) n'affectent pas l'exposition de Copiktra. Les IPP peuvent être administrés de manière concomitante avec le duvélisib.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du duvélisib chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la

reproduction à des expositions cliniquement pertinentes (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Copiktra pendant la grossesse.

### Allaitement

On ne sait pas si le duvélisib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Copiktra et pendant au moins un mois après la dernière dose.

### Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du duvélisib sur la fertilité humaine. Des effets sur les testicules ont été observés chez les rats, mais pas chez les singes.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Copiktra n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence  $\geq 20\%$ ) sont la diarrhée ou la colite, la neutropénie, l'éruption cutanée, la fatigue, la pyrexie, la toux, les nausées, l'infection des voies respiratoires supérieures, la pneumonie, les douleurs musculosquelettiques et l'anémie.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient la pneumonie, la colite et la diarrhée.

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés suite au traitement par duvélisib sont présentés par classe de système d'organes et par fréquence dans le 2. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

**Tableau 2: Effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'hémopathie maligne et recevant du duvélisib (N=442)**

| <b>Classe de système d'organes/terme préférentiel ou effet indésirable</b> | <b>Tous grades confondus</b> | <b>Grade 3 ou plus</b> |
|--|------------------------------|------------------------|
| <b>Infections et infestations</b>  |                              |                        |
| Infection des voies respiratoires inférieures <sup>1</sup>                 | Très fréquent                | Fréquent               |
| Septicémie   | Fréquent                     | Fréquent               |
| Infections des voies respiratoires supérieures <sup>1</sup>                | Très fréquent                | Peu fréquent           |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>                 |                              |                        |
| Neutropénie <sup>1</sup>   | Très fréquent                | Très fréquent          |
| Anémie <sup>1</sup>  | Très fréquent                | Très fréquent          |
| Thrombopénie <sup>1</sup>  | Très fréquent                | Très fréquent          |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>                          |                              |                        |
| Perte d'appétit  | Très fréquent                | Peu fréquent           |
| <b>Affections du système nerveux</b>                                       |                              |                        |
| Maux de tête <sup>1</sup>  | Très fréquent                | Peu fréquent           |

| <b>Classe de système d'organes/terme préférentiel ou effet indésirable</b> | <b>Tous grades confondus</b> | <b>Grade 3 ou plus</b> |
|--|------------------------------|------------------------|
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>              |                              |                        |
| Dyspnée <sup>1</sup>   | Très fréquent                | Fréquent               |
| Pneumopathie <sup>2</sup>  | Fréquent                     | Fréquent               |
| Toux <sup>1</sup>  | Très fréquent                | Peu fréquent           |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                                      |                              |                        |
| Diarrhée/colite <sup>3</sup>   | Très fréquent                | Très fréquent          |
| Nausée <sup>1</sup>  | Très fréquent                | Peu fréquent           |
| Vomissements   | Très fréquent                | Fréquent               |
| Douleur abdominale <sup>1</sup>  | Très fréquent                | Fréquent               |
| Constipation   | Très fréquent                | Peu fréquent           |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>                       |                              |                        |
| Éruption cutanée <sup>4</sup>  | Très fréquent                | Fréquent               |
| Prurit <sup>1</sup>  | Fréquent                     | Peu fréquent           |
| <b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>              |                              |                        |
| Douleur musculosquelettique <sup>1</sup>                                   | Très fréquent                | Fréquent               |
| Arthralgie   | Très fréquent                | Peu fréquent           |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>             |                              |                        |
| Pyrexie  | Très fréquent                | Fréquent               |
| Fatigue <sup>1</sup>   | Très fréquent                | Fréquent               |
| <b>Investigations</b>  |                              |                        |
| Augmentation de la lipase  | Fréquent                     | Fréquent               |
| Augmentation des transaminases <sup>5</sup>                                | Très fréquent                | Fréquent               |

<sup>1</sup> Terme groupé pour les réactions avec plusieurs termes préférentiels

<sup>2</sup> La pneumopathie comprend les termes préférentiels: pneumonie, maladie pulmonaire interstitielle, infiltration pulmonaire

<sup>3</sup> La diarrhée ou colite comprend les termes préférentiels: colite, entérocolite, colite microscopique, colite ulcéreuse, diarrhée, diarrhée hémorragique

<sup>4</sup> L'éruption cutanée comprend les termes préférentiels: dermatite (y compris allergique, exfoliative, périvasculaire), érythème (y compris multiforme), éruption (y compris exfoliative, érythémateuse, folliculaire, généralisée, maculaire et papuleuse, prurigineuse, pustuleuse), nécrolyse épidermique toxique et éruption cutanée toxique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, éruption médicamenteuse, syndrome de Stevens-Johnson.

<sup>5</sup> L'élévation des transaminases comprend les termes préférentiels suivants: augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des transaminases, hypertransaminasémie, lésion hépatocellulaire, hépatotoxicité.

Remarque: toute suspension des doses pendant > 42 jours en raison d'une toxicité liée au traitement entraînera l'arrêt définitif du traitement.

## Description de certains effets indésirables

### *Infections*

Les infections graves les plus fréquentes étaient la pneumonie, la septicémie et les infections des voies respiratoires inférieures. Le délai moyen d'apparition d'une infection (de quelque grade que ce soit) était de 3 mois (intervalle: 1 jour à 32 mois), avec 75 % des cas survenant dans les 6 mois. Les infections doivent être traitées avant l'instauration du duvélisib. Il convient de conseiller aux patients de signaler tout signe ou symptôme d'infection nouveau ou s'aggravant.

Pour en savoir plus sur la prise en charge des infections, voir les rubriques 4.2 (1) et 4.4.

### *Diarrhée et colite*

Le délai moyen d'apparition d'une diarrhée ou colite (de quelque grade que ce soit) était de 4 mois (intervalle: 1 jour à 33 mois), avec 75 % des cas survenant dans les 8 mois. La durée moyenne de

l'effet indésirable était de 0,5 mois (intervalle: 1 jour à 29 mois; 75 % des cas: 1 mois). Il convient de conseiller aux patients de signaler toute diarrhée nouvelle ou s'aggravant.

#### *Pneumopathie non infectieuse*

Le délai moyen d'apparition d'une pneumopathie (de quelque grade que ce soit) était de 4 mois (intervalle: 9 jour à 27 mois), avec 75 % des cas survenant dans les 9 mois. La durée moyenne de l'effet indésirable était de 1 mois, 75 % des cas ayant guéri dans un délai de 2 mois.

Le duvélisib doit être suspendu chez les patients qui présentent des signes et symptômes pulmonaires nouveaux ou en progression tels que toux, dyspnée, hypoxie, infiltrats interstitiels à l'examen radiologique, ou une baisse de plus de 5 % de la saturation en oxygène. Il convient d'évaluer l'étiologie. Si la pneumopathie est infectieuse, les patients peuvent reprendre le traitement par duvélisib à la dose précédente une fois l'infection, les signes et les symptômes pulmonaires disparus.

#### *Réactions cutanées graves*

Le délai moyen d'apparition d'une réaction cutanée (de quelque grade que ce soit) était de 3 mois (intervalle: 1 jour à 29 mois; 75 % des cas: 6 mois), avec une durée moyenne de l'effet indésirable de 1 mois (intervalle: 1 jour à 37 mois; 75 % des cas: 2 mois). Les réactions cutanées graves comprennent des éruptions cutanées, le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration - voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé pour rechercher des signes de toxicité (voir rubrique 4.8). En cas de surdosage, des mesures générales et un traitement de soutien doivent être mis en place. Le patient doit être surveillé pour contrôler les signes et symptômes, les paramètres de laboratoire et les signes vitaux.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques, inhibiteurs de la phosphatidylinositol 3-kinase Pi3K, code ATC: L01EM04

#### Mécanisme d'action

Le duvélisib est un inhibiteur double de la phosphatidylinositol 3-kinase p110 $\delta$  (PI3K- $\delta$ ) et de la PI3K- $\gamma$ . L'inhibition de la PI3K- $\delta$  réduit directement la prolifération et la survie des lignées de cellules B malignes et des cellules tumorales primaires de la LLC, tandis que l'inhibition de la PI3K- $\gamma$  réduit l'activité des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et des macrophages dans le microenvironnement tumoral pour soutenir les cellules B malignes. À une dose de 25 mg deux fois par jour, les concentrations plasmatiques du duvélisib peuvent ne pas être suffisamment élevées pour provoquer une inhibition durable de la PI3K- $\gamma$ , et la contribution de l'inhibition de la PI3K- $\gamma$  à l'efficacité peut être limitée.

#### Électrophysiologie cardiaque

L'effet de doses multiples de duvélisib 25 et 75 mg deux fois par jour sur l'intervalle QT corrigé (QTc) a été évalué chez des patients présentant des hémopathies malignes préalablement traitées. Aucun allongement de l'intervalle QTc > 20 ms n'a été observé.

## Efficacité clinique dans la LLC/le LL récidivant(e) ou réfractaire

### *IPI-145-07*

Une étude randomisée, multicentrique et ouverte (étude IPI-145-07) a comparé le duvélisib à l'ofatumumab chez 319 patients adultes atteints de LLC (N = 312) ou de LL (N = 7) après au moins un traitement antérieur. Les patients n'étaient pas éligibles à un traitement à base d'analogues de la purine (selon les directives du National Comprehensive Cancer Network ou de la Société européenne d'oncologie médicale), y compris une rechute  $\leq 36$  mois après un traitement par chimio-immunothérapie à base de purine ou une rechute  $\leq 24$  mois après un traitement par monothérapie à base de purine. Les patients qui avaient déjà reçu des inhibiteurs de la BTK ou de la PI3K ont été exclus de l'essai. Aucun des patients recrutés n'a reçu de traitement antérieur par un inhibiteur de BCL-2.

L'étude a randomisé les patients selon un ratio 1:1 pour recevoir soit du duvélisib 25 mg deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou atteinte d'une toxicité non acceptable, soit de l'ofatumumab pendant 7 cycles. L'ofatumumab a été administré par voie intraveineuse à une dose initiale de 300 mg, suivie une semaine plus tard de 2 000 mg une fois par semaine pendant 7 semaines, puis de 2 000 mg une fois par mois pendant 4 mois supplémentaires. Le traitement par ofatumumab au-delà de 7 cycles n'était pas autorisé et aucun patient n'a reçu plus de 7 cycles d'ofatumumab.

Dans la population globale de l'étude (160 patients ont été randomisés pour le duvélisib, 159 pour l'ofatumumab), l'âge moyen des patients était de 69 ans (intervalle: 39 à 90 ans), 68 % des patients avaient plus de 65 ans, 60 % étaient des hommes et 92 % avaient un statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1. 61 % des patients avaient un stade de Rai  $\geq I$ , et 39 % un stade de Binet  $\geq B$ . Le pourcentage de patients présentant une IGHV (chaîne lourde d'Ig V-111) non mutée était de 71 %. Trente-huit pour cent (38 %) ont reçu 1 ligne antérieure de traitement et 62 % ont reçu 2 lignes antérieures ou plus. Quarante-huit pour cent (48 %) des patients ont reçu un traitement antérieur par alkylateur, 38 % des patients ayant reçu un traitement antérieur par bendamustine; 80 % des patients ont reçu un traitement antérieur par rituximab. 60 % des patients du bras duvélisib et 71 % des patients du bras ofatumumab avaient déjà reçu un traitement à base d'analogues de la purine (mais n'étaient pas réfractaires au sens de l'IwCCLL). Au début de l'étude, 46 % des patients présentaient au moins une tumeur  $\geq 5$  cm, 24 % des patients avaient une délétion 17p documentée, 32 % des patients présentaient une délétion 17p documentée et/ou une mutation TP53, et 23 % avaient une délétion 11q documentée. Le délai moyen à partir du diagnostic initial était de 7 ans (intervalle: 0,3 à 34,7 ans). Le délai moyen à partir du diagnostic le plus récent de rechute/maladie réfractaire était de 2,4 mois (intervalle: 0,2 à 80,2 mois). Le délai moyen à partir du traitement systémique le plus récent était de 19,5 mois (intervalle: 0,5 à 148,8 mois).

Au cours du traitement randomisé, la durée moyenne d'exposition au duvélisib était de 12 mois (intervalle: 0,2 à 37), 72 % des patients ayant reçu du duvélisib pendant au moins 6 mois et 49 % ayant reçu du duvélisib pendant au moins 12 mois. La durée moyenne d'exposition à l'ofatumumab était de 5 mois (intervalle: < 0,1 à 6).

L'autorisation de Copiktra repose sur l'analyse de l'efficacité et de la sécurité des patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieures, où le rapport bénéfice/risque est apparu plus important dans cette population plus lourdement prétraitée que dans la population globale de l'essai.

Dans ce sous-ensemble de patients ayant reçu au moins 2 lignes de traitement antérieures (95 randomisés pour le duvélisib, 101 pour l'ofatumumab), l'âge moyen des patients était de 69 ans (intervalle: 40 à 90 ans), 70 % des patients avaient plus de 65 ans, 59 % étaient des hommes et 88 % avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1. 62% des patients avaient un stade de Rai  $\geq I$ , et 38 % un stade de Binet  $\geq B$ . Le pourcentage de patients présentant une IGHV (chaîne lourde d'Ig V-111) non mutée était de 69 %. Quarante-six pour cent (46 %) ont reçu 2 lignes antérieures de traitement et 54 % ont reçu 3 lignes antérieures ou plus. Quarante-huit pour cent (48 %) des patients ont reçu un traitement antérieur par alkylateur, 51 % des patients ayant reçu un traitement antérieur par bendamustine; 86 % des patients ont reçu un traitement antérieur par rituximab. 70 % des patients du bras duvélisib et 77 % des patients du bras ofatumumab avaient déjà reçu un traitement à base d'analogues de la purine (mais n'étaient pas réfractaires au sens de l'IwCCLL). Au début de

l'étude, 52 % des patients avaient au moins une tumeur  $\geq 5$  cm, 22 % des patients avaient une délétion 17p documentée, 31 % des patients présentaient une délétion 17p documentée et/ou une mutation TP53, et 27 % avaient une délétion 11q documentée. Le délai moyen à partir du diagnostic initial était de 8 ans (intervalle: 0,9 à 34,7 ans). Le délai moyen à partir du diagnostic le plus récent de rechute/maladie réfractaire était de 2,6 mois (intervalle: 0,2 à 69 mois). Le délai moyen à partir du traitement systémique le plus récent était de 15,5 mois (intervalle: 0,5 à 107,2 mois).

Au cours du traitement randomisé, la durée moyenne d'exposition au duvélisib était de 13 mois (intervalle: 0,2 à 37), 80 % des patients ayant reçu du duvélisib pendant au moins 6 mois et 52 % en ayant reçu pendant au moins 12 mois. La durée moyenne d'exposition à l'ofatumumab était de 5 mois (intervalle: < 0,1 à 6).

L'efficacité était basée sur le critère principal de survie sans progression (SSP), évalué par un comité d'examen indépendant (CEI). Les patients des deux bras devaient continuer à être suivis pour évaluer la progression de la maladie après l'arrêt du traitement randomisé jusqu'à l'instauration d'un traitement anticancéreux ultérieur. Les autres mesures de l'efficacité comprenaient le taux de réponse globale. Les critères d'efficacité du taux de réponse globale et de la survie globale ont été désignés comme des critères d'efficacité secondaires clés et ne devaient être testés séquentiellement que si le critère d'efficacité primaire de la SSP était significatif.

Les résultats sont présentés dans le Tableau 3 et la 1 concernant le sous-ensemble des patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs.

**Tableau 3: Efficacité dans la LLC après au moins deux traitements antérieurs (IPI-145-07)**

| Résultat   | Duvélisib N = 95         | Ofatumumab N = 101     |
|--|--------------------------|------------------------|
| <b>SSP par CEI</b>   |                          |                        |
| SSP moyenne (IC à 95 %), mois <sup>a</sup>                                   | 16,4 (12,0, 20,5)        | 9,1 (7,9, 10,7)        |
| Rapport de risque (IC à 95 %), <sup>b</sup><br>Duvélisib/ofatumumab          | 0,4 (0,27, 0,59)         |                        |
| valeur-p   | < 0,0001                 |                        |
| <b>Taux de réponse par CEI</b>   |                          |                        |
| ORR, n (%) <sup>c</sup> (IC à 95 %)  | 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)              |
| valeur-p   | < 0,0001                 |                        |
| <b>Survie globale (SG<sup>d</sup>)</b>                                       |                          |                        |
| SG moyenne (IC à 95 %), mois <sup>a</sup>                                    | 45,2 (35,9, 59,7)        | 46,9 (33,3, 75,0)      |
| Rapport de risque (IC à 95 %), <sup>b</sup><br>Duvélisib/Ofatumumab valeur-p | 1,1 (0,7, 1,6)<br>0,6065 |                        |

Abréviations: IC = intervalle de confiance; CR = réponse complète; CEI = Comité d'examen indépendant; SSP = survie sans progression; PR = réponse partielle;

<sup>a</sup> Estimation de Kaplan-Meier

<sup>b</sup> Modèle de risques proportionnels de Cox stratifié utilisant les strates de randomisation telles qu'utilisées pour la randomisation.

<sup>c</sup> IWCLL ou critères de réponse révisés de l'IWG, avec modification pour la lymphocytose liée au traitement.

<sup>d</sup> L'analyse de la SG comprend les données des sujets qui ont reçu de l'ofatumumab au cours de l'étude et qui ont ensuite reçu du duvélisib pendant une étude d'extension, sur la base d'une analyse en intention de traiter. Les sujets des deux bras ont continué à être suivis pour la SG après l'arrêt du traitement randomisé, indépendamment des traitements ultérieurs reçus. La SG a été mise à jour en fonction de la dernière analyse effectuée, où l'ensemble des sujets étaient hors étude.

**Tableau 4: Résumé de la SSP et des taux de réponse dans les sous-groupes de traitement chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs - (IPI-145-07)**

| Résultat par CEI  | Duvélisib         | Ofatumumab        |
|---|-------------------|-------------------|
| <b>Délétion 17p/mutation TP53</b>                                   | <b>N = 29</b>     | <b>N=30</b>       |
| SSP moyenne (IC à 95 %), mois <sup>a</sup>                          | 12,8 (8,9, 22,1)  | 8,7 (5,3, 12,6)   |
| Rapport de risque (IC à 95 %), <sup>b</sup><br>Duvélisib/ofatumumab | 0,36 (0,18, 0,72) |                   |
| ORR, (IC à 95 %) <sup>c</sup>                                       | 72,4 (56,1, 88,7) | 36,7 (19,4, 53,9) |
| <b>Âge ≥ 65 ans</b>   | <b>N=68</b>       | <b>N=69</b>       |
| SSP moyenne (IC à 95 %), mois <sup>a</sup>                          | 16,4 (10,4, 24,0) | 9,2 (8,7, 10,8)   |
| Rapport de risque (IC à 95 %), <sup>b</sup><br>Duvélisib/ofatumumab | 0,38 (0,24, 0,61) |                   |
| ORR, (IC à 95 %) <sup>c</sup>                                       | 77,9 (68,1, 87,8) | 39,1 (27,6, 50,6) |
| <b>IGHV non mutée</b>   | <b>N=65</b>       | <b>N=70</b>       |
| SSP moyenne (IC à 95 %), mois <sup>a</sup>                          | 17,4 (12,0, 24,0) | 9,0 (7,3, 10,7)   |
| Rapport de risque (IC à 95 %), <sup>b</sup><br>Duvélisib/ofatumumab | 0,27 (0,17, 0,45) |                   |
| ORR, (IC à 95 %) <sup>c</sup>                                       | 86,2 (77,8, 94,6) | 40 (28,5, 51,5)   |

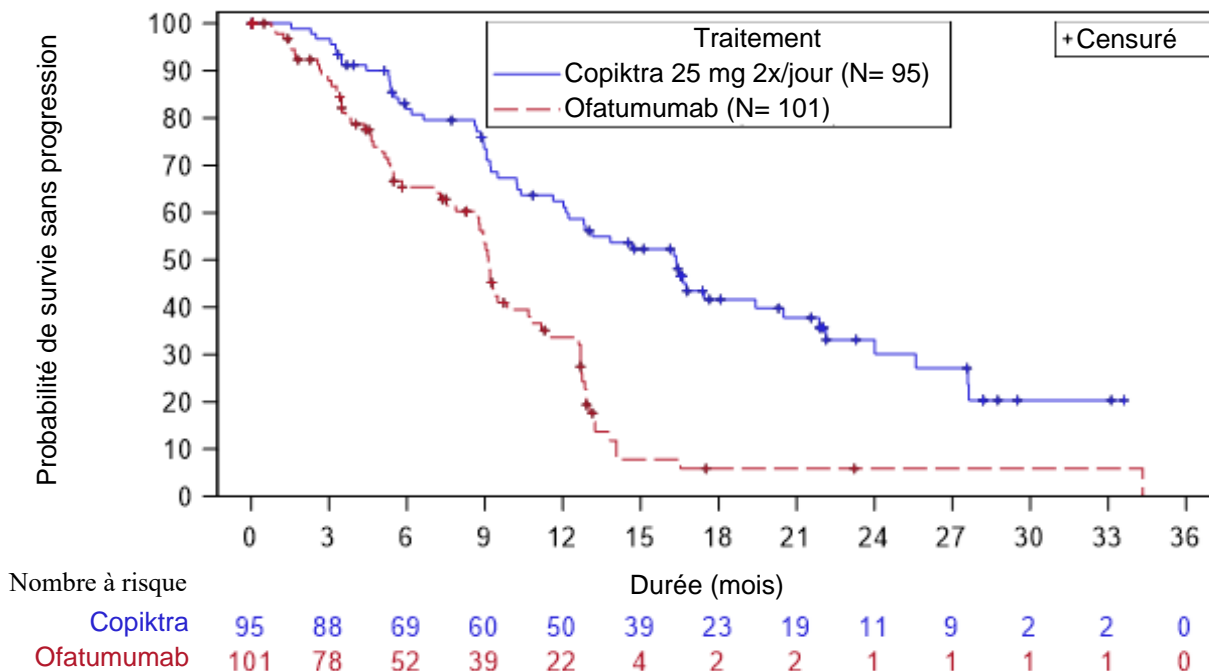
Abréviations: IC = intervalle de confiance; CEI = Comité d'examen indépendant; SSP = survie sans progression

<sup>a</sup> Estimation de Kaplan-Meier

<sup>b</sup> Modèle de risques proportionnels de Cox non stratifié

<sup>c</sup> IWCLL ou critères de réponse révisés de l'IWG, avec modification pour la lymphocytose liée au traitement.

**Figure 1: Courbe de Kaplan-Meier de la SSP par CEI chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs (IPI-145-07)**



### Efficacité clinique dans le lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire (LF)

#### *IPI-145-06*

L'efficacité du duvélisib chez les patients atteints de LF précédemment traités repose sur un essai multicentrique à un seul bras (étude IPI-145-06). Dans cette étude, le duvélisib 25 mg deux fois par jour a été administré à 129 patients atteints de lymphome non hodgkinien indolent à cellules B (iNHL, dont: LF, n = 83; LL, n = 28; et lymphome de la zone marginale [MZL], n = 18) réfractaires au

rituximab et à une chimiothérapie ou une radio-immunothérapie. La maladie réfractaire a été définie comme étant moins qu'une rémission partielle ou une rechute dans les 6 mois suivant la dernière dose. L'essai excluait les patients présentant un LF de grade 3b, une transformation à grandes cellules, une greffe allogène antérieure et une exposition antérieure à un inhibiteur de la PI3K ou à un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton.

L'âge moyen était de 65 ans (intervalle: 30 à 90 ans) avec 50 % de sujets âgés de plus de 65 ans et 14 % de sujets âgés de 75 ans ou plus, 68 % étaient des hommes et 40 % avaient une maladie volumineuse évaluée au début de l'étude (lésion cible  $\geq$  5 cm). Les patients avaient reçu en moyenne 3 lignes de traitement antérieures (intervalle: 1 à 18), 96 % étant réfractaires à leur dernier traitement et 77 % étant réfractaires à 2 lignes de traitement antérieures ou plus. Quarante-vingt-dix-huit pour cent (98 %) des patients étaient réfractaires au rituximab et 91 % étaient réfractaires à un agent alkylant. La plupart des patients (environ 75 %) ont connu une rechute précoce (absence de réponse au traitement, maladie progressive ou délai avant le prochain traitement inférieur à 2 ans) après leur premier traitement. Le délai moyen depuis le diagnostic initial était de 4,5 ans (intervalle de 4 mois à 27 ans). La plupart des patients (95 %) avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1.

La durée moyenne d'exposition au duvélisib était de 7 mois (intervalle: 0,4 à 45,5), 53 % des patients ayant reçu du duvélisib pendant au moins 6 mois et 26 % ayant reçu du duvélisib pendant au moins 12 mois.

L'efficacité était basée sur le critère principal du taux de réponse global. Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie sans progression, la durée de la réponse évaluée par un CEI et la survie globale (Tableau 5).

**Tableau 5: Efficacité chez les patients atteints de LF (IPI-145-06) récidivant ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements antérieurs**

| Critère d'évaluation                       |                         |
|--|-------------------------|
| LF   | N = 73                  |
| ORR, n (%) <sup>a</sup>                    | 29 (40)                 |
| IC à 95 %                                  | 31 (54)                 |
| CR, n (%)                                  | 0                       |
| PR, n (%)                                  | 29 (40)                 |
| Durée de réponse                           |                         |
| Intervalle, mois                           | 0,0 <sup>+</sup> à 41,9 |
| DOR médiane (IC à 95 %), mois <sup>b</sup> | 10,01 (6,3, SE)         |

Abréviations: IC = intervalle de confiance; CR = réponse complète; CEI = Comité d'examen indépendant; ORR = taux de réponse global; PR = réponse partielle

<sup>a</sup> Par CEI selon les critères du groupe de travail international révisés

<sup>b</sup> Estimation de Kaplan-Meier

<sup>+</sup> Indique l'observation censurée

### Patients âgés

Les essais cliniques sur le duvélisib ont inclus 270 patients (61 %) âgés de 65 ans et plus et 104 (24 %) âgés de 75 ans et plus. Aucune différence majeure en termes d'efficacité ou de sécurité n'a été observée entre les patients âgés de moins de 65 ans et les patients âgés de 65 ans et plus. Aucun ajustement posologique spécifique n'est nécessaire chez les patients âgés ( $\geq$  65 ans) (voir rubrique 5.2).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le duvélisib pour le traitement des tumeurs malignes à cellules B matures dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique de la naissance à moins de 18 ans (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).



## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition au duvélisib a augmenté de manière proportionnelle à la dose sur une gamme de doses allant de 8 mg à 75 mg (0,3 à 3 fois la dose recommandée) après administration d'une dose unique. La proportionnalité de la dose n'a pas été établie après des doses multiples.

À l'état d'équilibre après l'administration de 25 mg deux fois par jour de duvélisib chez les patients, la moyenne géométrique (CV%) de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) était de 1,5 (64 %)  $\mu\text{g/mL}$  et l'ASC était de 7,9 (77 %)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ .

### Absorption

La biodisponibilité absolue de 25 mg de duvélisib après une dose orale unique chez des volontaires sains était de 42 %. Le délai moyen pour atteindre la concentration maximale ( $T_{max}$ ) a été observé au bout d'1 ou 2 heures chez les patients.

### *Effet des aliments*

Le duvélisib peut être administré sans tenir compte de l'alimentation. L'administration d'une dose unique de duvélisib avec un repas riche en graisses (les graisses représentaient environ 50 % du contenu calorique total du repas) a diminué la  $C_{max}$  d'environ 37 % et l'ASC d'environ 6 % par rapport à des conditions de jeûne.

### Distribution

La liaison protéique du duvélisib est supérieure à 95 %. Le rapport sang/plasma moyen était de 0,5. La moyenne géométrique (CV%) du volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{ss}/F$ ) est de 28,5 L (62 %).

### Biotransformation

Le duvélisib est principalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP3A4). Le principal métabolite est IPI-656, qui est pharmacologiquement inactif aux niveaux d'exposition cliniquement observés.

### Élimination

La moyenne géométrique (CV%) de la clairance systémique apparente à l'état d'équilibre est de 4,2 L/h (56 %) chez les patients présentant un lymphome ou une leucémie. La moyenne géométrique (CV%) de la demi-vie d'élimination du duvélisib est de 4,7 heures (57 %) pendant les 0-8 heures suivant l'administration.

### *Excrétion*

Après une dose orale unique de 25 mg de duvélisib radiomarqué, 79 % de la radioactivité a été excrétée dans les fèces (11 % sous forme inchangée) et 14 % dans les urines (1 % sous forme inchangée). Ces données ont été déterminées chez des sujets sains.

### Études d'interactions médicamenteuses in vitro

Le duvélisib est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine résistante au cancer du sein (BCRP). Le duvélisib est fortement absorbé après administration par voie orale et, par conséquent, aucun effet cliniquement pertinent des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP n'est attendu.

Les études in vitro combinées aux données pharmacologiques humaines in vivo suggèrent que les interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes du duvélisib et de son principal métabolite IPI-656 avec les substrats de l'OAT1, de l'OAT3, de l'OCT1, de l'OCT2, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, de la BCRP ou de la P-gp sont peu probables. Par conséquent, les études d'interaction avec la Pgp, la BCRP et le CYP2C8 ne sont pas considérées comme nécessaires.

Le duvélisib et l'IPI-656 ont été déterminés comme étant des inhibiteurs directs du CYP2C8 et du CYP3A4 ainsi que des inhibiteurs du CYP3A4 dépendant du métabolisme (veuillez vous référer à la rubrique 4.5). Les simulations ont indiqué qu'à des doses supratherapeutiques, le duvélisib peut être un inhibiteur léger du CYP2C8, ce qui est considéré comme peu susceptible d'entraîner des interactions cliniquement pertinentes.

### Populations spécifiques

L'âge (18 à 90 ans), le sexe, la race, l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine 23 à 80 mL/min), l'insuffisance hépatique (classe A, B et C de Child Pugh) et le poids corporel (40 à 154 kg) n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au duvélisib.

La pharmacocinétique du duvélisib a été très variable chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère. La moyenne géométrique de l'ASC<sub>0-∞</sub> du duvélisib chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère était inférieure (à moins de 20 %) par rapport à l'exposition observée chez les sujets sains. Elle représentait 89 %, 94 % et 81 % de l'exposition observée chez les sujets sains et n'est pas considérée comme cliniquement significative. Les expositions chez les sujets modérément et sévèrement atteints étaient très variables (CV% 46 - 67 %) et les effets indésirables doivent faire l'objet d'une surveillance attentive chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Les expositions obtenues chez les patients atteints de cancer étaient environ 2 fois plus élevées que les expositions observées chez les sujets sains.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le singe cynomolgus, les effets indésirables étaient principalement liés à un effet pharmacologique accentué attendu, notamment des effets indésirables sur les tissus lymphoïdes, la moelle osseuse et les paramètres hématologiques lors d'expositions à la fraction libre de duvélisib 8 à 16 fois supérieures, correspondant à à une dose de fraction totale de duvélisib 2 à 11 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD) de 25 mg deux fois par jour.

Le duvélisib n'a pas causé de lésions génétiques dans les tests *in vitro* ou *in vivo*.

Dans les études de détermination des doses et les études pivots concernant la toxicité sur le développement embryofœtal chez le rat et le lapin, le duvélisib (fraction libre) a induit une toxicité sur le développement embryofœtal uniquement à des marges d'exposition plasmatique libres > 25 fois la dose de 25 mg deux fois par jour chez l'homme (MRHD), ce qui correspond à 4 à 5 fois les concentrations plasmatiques totales.

Aucune étude de fertilité n'a été menée avec le duvélisib. Des effets histologiques ont été observés chez les rats mâles et femelles dans les études de toxicité à doses répétées et comprenaient, chez les mâles, les testicules (atrophie de l'épithélium séminifère, diminution du poids, testicules mous) et l'épididyme (petite taille, oligo/aspermie) et, chez les femelles, l'ovaire (diminution du poids) et l'utérus (atrophie).

Aucune étude de cancérogénicité n'été réalisée avec le duvélisib.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Dioxyde de silicium colloïdal

Crospovidone

Stéarate de magnésium

Cellulose microcristalline

Enveloppe de la gélule

Gélatine

Dioxyde de titane (E 171)

Oxyde de fer rouge (E 172)

Encre d'imprimerie noire

Gomme-laque

Oxyde de fer noir (E 172)

Propylène glycol

Hydroxyde d'ammonium

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

Copiktra 15 mg, gélules

4 ans

Copiktra 25 mg, gélules

5 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Copiktra 15 mg, gélules

PVC-PE-PCTFE à l'épreuve des enfants / Plaquettes thermosoudées en aluminium.

Présentation: Boîte de 28 jours contenant 56 gélules (2 plaquettes thermosoudées de 28 gélules chacune).

Copiktra 25 mg, gélules

PVC-PE-PCTFE à l'épreuve des enfants / Plaquettes thermosoudées en aluminium.

Présentation: Boîte de 28 jours contenant 56 gélules (2 plaquettes thermosoudées de 28 gélules chacune).

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Irlande

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 19 mai 2021

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Millmount Healthcare Limited (raison commerciale: PCI Pharma Services)  
Block-7, City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60  
Irlande

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 *quater*, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Copiktra 15 mg, gélules  
duvélisib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 15 mg de duvélisib (sous forme de monohydrate)

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 gélules (2 plaquettes thermosoudées de 28 gélules chacune)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1542/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Copiktra 15 mg, gélules

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**INDICATIONS DEVANT FIGURER SUR L'ENVELOPPE EXTÉRIURE CONTENANT LA PLAQUETTE THERMOUSOUDÉE**

**ENVELOPPE EXTÉRIURE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Copiktra 15 mg, gélules  
duvélisib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 15 mg de duvélisib (sous forme de monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

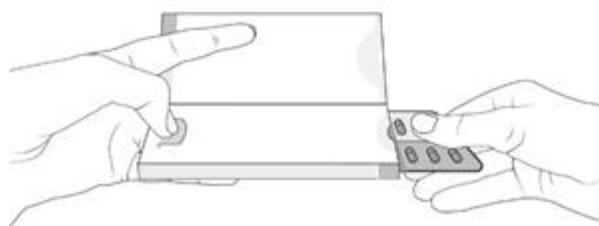
**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**1. Appuyez et maintenez ici**



**INSTRUCTIONS D'OUVERTURE**

1. Appuyez délicatement sur l'ouverture avec le pouce et maintenez-la enfoncée.
2. Sortez la plaquette contenant les médicaments.
3. Trouvez le bon comprimé quotidien sur la plaquette thermosoudée, appuyez dessus et prenez le comprimé.
4. Pour fermer, faites glisser la plaquette thermosoudée à l'intérieur de l'emballage.

**2. Tirez ici**

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1542/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot:

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSODÉS**

**PLAQUETTE THERMOUSODÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Copiktra 15 mg, gélules  
duvélisib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Secura Bio Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Copiktra 25 mg, gélules  
duvélisib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 25 mg de duvélisib (sous forme de monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

56 gélules (2 plaquettes thermosoudées de 28 gélules chacune)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1542/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Copiktra 25 mg, gélules

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**INDICATIONS DEVANT FIGURER SUR L'ENVELOPPE EXTÉRIURE CONTENANT LA PLAQUETTE THERMOUSOUDÉE**

**ENVELOPPE EXTÉRIURE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Copiktra 25 mg, gélules  
duvélisib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 25 mg de duvélisib (sous forme de monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**1. Appuyez et maintenez ici**



**INSTRUCTIONS D'OUVERTURE**

1. Appuyez délicatement sur l'ouverture avec le pouce et maintenez-la enfoncée.
2. Sortez la plaquette contenant les médicaments.
3. Trouvez le bon comprimé quotidien sur la plaquette thermosoudée, appuyez dessus et prenez le comprimé.
4. Pour fermer, faites glisser la plaquette thermosoudée à l'intérieur de l'emballage.

**2. Tirez ici**

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1542/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOSOUDEES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Copiktra 25 mg, gélules  
duvelisib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Secura Bio Limited

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice: Information du patient

**Copiktra** 15 mg, gélules  
**Copiktra** 25 mg, gélules  
duvélisib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Copiktra et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Copiktra
3. Comment prendre Copiktra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Copiktra
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Copiktra et dans quels cas est-il utilisé

Copiktra est un médicament anticancéreux qui contient la substance active duvélisib. Il agit en bloquant les effets des enzymes nécessaires à la croissance et à la survie des lymphocytes B (un type de globules blancs). Ces enzymes sont hyperactives dans certains globules blancs cancéreux et, en les bloquant, Copiktra peut tuer et réduire le nombre de lymphocytes B cancéreux.

Copiktra est utilisé pour le traitement des cancers des lymphocytes B appelés

- leucémie lymphoïde chronique (ou lymphome à petits lymphocytes)
- leucémie folliculaire.

Dans ces maladies, les lymphocytes B se multiplient trop rapidement et vivent trop longtemps, de sorte qu'ils sont trop nombreux dans le sang ou les ganglions lymphatiques. Copiktra est utilisé lorsque les patients ont déjà reçu au moins 2 autres traitements qui n'ont pas fonctionné ou qui ne fonctionnent plus.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Copiktra

##### Ne prenez jamais Copiktra

- si vous êtes allergique au duvélisib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant de prendre Copiktra.

##### Avertissements et précautions

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Copiktra,

- si vous avez une infection. Elle doit être traitée avant de commencer à prendre Copiktra;

- si vous avez des problèmes intestinaux;
- si vous avez des problèmes pulmonaires ou respiratoires.

### Infections

Les infections sont fréquentes pendant le traitement par Copiktra; elles peuvent être graves et entraîner la mort. Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous avez de la fièvre, des frissons ou d'autres signes d'infection pendant le traitement par Copiktra. Votre médecin peut vous prescrire un autre médicament pendant que vous prenez Copiktra, de façon à prévenir certains types d'infection.

### Diarrhée ou inflammation de l'intestin

Une diarrhée ou une inflammation de l'intestin (colite) est fréquente pendant le traitement par Copiktra; ce symptôme peut être grave et entraîner la mort. Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous avez une nouvelle diarrhée ou si elle s'aggrave, si vous évacuez du mucus ou du sang en allant aux toilettes, ou si vous avez des douleurs abdominales (dans la région de l'estomac) intenses. Votre médecin ou votre pharmacien doit vous prescrire un médicament pour soulager votre diarrhée et vous examiner au moins une fois par semaine. Si votre diarrhée est grave ou si les médicaments antidiarrhéiques ne sont pas efficaces, vous pouvez avoir besoin d'un médicament à base de stéroïdes.

### Réactions cutanées

Copiktra peut provoquer des éruptions cutanées et d'autres réactions cutanées qui peuvent être graves et entraîner la mort. Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez une nouvelle éruption cutanée ou une aggravation de celle-ci, ou d'autres réactions cutanées pendant le traitement par Copiktra, notamment:

- des plaies ou des ulcères douloureux sur la peau, les lèvres ou dans la bouche
- une éruption cutanée sévère avec vésicules ou desquamation
- une éruption cutanée s'accompagnant de démangeaisons
- une éruption cutanée s'accompagnant de fièvre

Votre médecin peut être amené à vous prescrire des médicaments, notamment un médicament à base de stéroïdes, pour traiter votre éruption cutanée ou d'autres réactions cutanées.

### Inflammation des poumons

Copiktra peut provoquer une inflammation des poumons qui peut être grave et entraîner la mort. Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous avez une toux nouvelle ou qui s'aggrave ou des difficultés à respirer. Votre médecin peut effectuer des tests pour contrôler vos poumons si vous présentez des problèmes respiratoires. Votre médecin peut vous traiter avec un médicament à base de stéroïdes si vous développez une inflammation des poumons qui n'est pas due à une infection.

### Augmentation du taux des enzymes hépatiques

Copiktra peut provoquer des anomalies dans votre bilan hépatique sanguin. Votre médecin recherchera des problèmes hépatiques pendant votre traitement par Copiktra. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes de problèmes hépatiques, notamment un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), des douleurs abdominales, des ecchymoses ou des saignements plus fréquents que la normale.

### Numération globulaire

Une faible numération des globules blancs (neutropénie) et une diminution des globules rouges (anémie ou ischémie) peuvent survenir chez les patients traités par Copiktra. Ces deux phénomènes peuvent être graves. Votre médecin contrôlera régulièrement votre numération globulaire. Informez immédiatement votre médecin si vous avez de la fièvre ou des signes d'infection, si vous vous sentez fatigué ou étourdi, ou si vous avez des maux de tête.

Si vous présentez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessus pendant le traitement par Copiktra, votre médecin peut interrompre votre traitement, modifier votre dose de Copiktra ou arrêter complètement votre traitement par Copiktra.

## Enfants et adolescents

Veillez à ne pas administrer ce médicament aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

## Autres médicaments et Copiktra

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Copiktra peut affecter le mode d'action de certains autres médicaments et certains autres médicaments peuvent affecter le mode d'action de Copiktra.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- **alfentanil, fentanyl, méthadone, buprénorphine/naloxone**, des antalgiques
- **alfuzosine**, un médicament utilisé pour traiter une hypertrophie de la prostate
- **amiodarone, bépridil, disopyramide, lidocaïne, quinidine**, des médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques
- **amlodipine, diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, vérapamil**, des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et les problèmes cardiaques
- **amprénavir, atazanavir, darunavir, éfavirenz, étravirine, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir**, des médicaments utilisés pour traiter les infections par le VIH
- **aprépitant**, un anti-émétique
- **bocéprévir, télaprévir**, des médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C
- **bosentan**, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension pulmonaire, une maladie des poumons qui rend la respiration difficile
- **budésonide, fluticasone**, des médicaments à base de stéroïdes utilisés pour traiter le rhume des foins et l'asthme, et **salmétérol**, utilisé pour traiter l'asthme
- **buspironne, clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, zolpidem**, des médicaments utilisés pour traiter les troubles du système nerveux
- **carbamazépine, méphénytoïne, phénytoïne**, des médicaments utilisés pour prévenir les convulsions
- **ciclosporine, sirolimus, tacrolimus**, des médicaments utilisés pour prévenir le «rejet d'organe» après une greffe
- **ciprofloxacine, clarithromycine, érythromycine, nafcilline, télichromycine**, des médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes
- **cisapride**, un médicament utilisé pour soulager certains problèmes d'estomac
- **colchicine**, un médicament utilisé pour traiter la goutte
- **conivaptan**, un médicament utilisé pour traiter les problèmes cardiaques
- **dabigatran, warfarine**, des médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins
- **dasatinib, imatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastine, vincristine**, des médicaments utilisés pour traiter le cancer
- **dihydroergotamine, ergotamine**, des anti-migraineux
- **fluconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole**, des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques
- **midazolam, triazolam**, lorsqu'ils sont pris par voie orale pour vous aider à dormir ou soulager l'anxiété
- **modafinil**, un médicament utilisé pour traiter la somnolence excessive
- **contraceptifs hormonaux oraux ou implantés**, utilisés pour prévenir une grossesse
- **pimozide**, un médicament utilisé pour traiter les pensées ou les sentiments anormaux
- **quétiapine**, un médicament utilisé pour traiter la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles dépressifs majeurs
- **rifabutine, rifampicine**, des médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, y compris la tuberculose
- **sildénafil, tadalafil**, des médicaments utilisés pour traiter l'impuissance et l'hypertension pulmonaire, une maladie des poumons qui rend la respiration difficile.



- **médicaments de type «statines» tels que l'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine**, utilisés pour faire baisser le cholestérol
- **millepertuis** (*Hypericum perforatum*), un remède à base de plantes utilisé pour traiter la dépression et l'anxiété
- **trazodone**, un médicament utilisé pour traiter la dépression

### **Copiktra avec des aliments et boissons**

Évitez de boire du jus de pamplemousse. Le jus de pamplemousse peut affecter le mode d'action de Copiktra.

### **Grossesse**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Un test de grossesse doit être effectué avant de prendre Copiktra.

Il faut éviter de prendre Copiktra pendant la grossesse.

Si vous tombez enceinte pendant le traitement par Copiktra, prévenez votre médecin dès que possible.

### **Allaitement**

On ignore si Copiktra passe dans le lait maternel. N'allaitez pas au cours du traitement par Copiktra et pendant au moins un mois après la prise de la dernière dose.

### **Contraception**

Utilisez une contraception efficace, qui comprend deux formes de contraception fiable, pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après avoir reçu la dernière dose de Copiktra.

### Pilules contraceptives

On ne sait pas si Copiktra réduit l'efficacité de la pilule contraceptive. Si vous prenez la pilule contraceptive pendant votre traitement par Copiktra, vous devez également utiliser une méthode de contraception barrière (comme les préservatifs). Demandez conseil à votre médecin.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que Copiktra ait des effets sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

## **3. Comment prendre Copiktra**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée de Copiktra est de 25 mg pris par voie orale deux fois par jour. Cependant, votre médecin peut modifier votre dose de Copiktra ou vous demander d'arrêter de prendre Copiktra si vous présentez des effets indésirables particuliers. Ne modifiez pas votre dose ou n'arrêtez pas de prendre Copiktra sans en parler d'abord à votre médecin.

### **Avalez les gélules de Copiktra en entier.**

Ne coupez pas, n'écrasez et ne mâchez pas les gélules. Vous pouvez prendre Copiktra en mangeant ou entre les repas. Prévenez votre médecin ou votre soignant si vous avez des difficultés à avaler ces gélules.

### **Si vous avez pris plus de Copiktra que vous n'auriez dû**

Si vous prenez trop de Copiktra, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien ou rendez-vous aux urgences de l'hôpital le plus proche. Prenez le médicament et cette notice avec vous afin de pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

### **Si vous oubliez de prendre Copiktra**

Veillez à ne pas oublier une dose de Copiktra. Si vous oubliez une dose de Copiktra pendant moins de 6 heures par rapport à l'heure habituelle, prenez la dose oubliée immédiatement, puis prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Si vous oubliez une dose pendant plus de 6 heures par rapport à l'heure habituelle, patientez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la gélule que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Copiktra**

N'arrêtez la prise de ce médicament que si votre médecin vous l'indique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Certains effets indésirables peuvent être graves.**

#### **Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants:**

- Fièvre, frissons ou autres signes d'infection
- Diarrhée nouvelle ou qui s'aggrave, selles contenant du mucus ou du sang, ou douleur abdominale (dans la région de l'estomac) intense.
- Éruption cutanée nouvelle ou qui s'aggrave, ou autres réactions cutanées, notamment
  - plaies ou ulcères douloureux sur la peau, les lèvres ou dans la bouche
  - éruption cutanée sévère avec vésicules ou desquamation
  - éruption cutanée s'accompagnant de démangeaisons et/ou de fièvre
- Toux nouvelle ou qui s'aggrave ou difficulté à respirer

### **Autres effets indésirables**

#### **Très fréquents:** pouvant toucher plus d'une personne sur 10

- Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, infection pulmonaire (pneumonie)
- Diminution de certains globules blancs (neutropénie)
- Diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- Diminution de la numération plaquettaire qui aide le sang à coaguler (thrombopénie).
- Perte d'appétit
- Maux de tête
- Essoufflement (dyspnée)
- Toux
- Inflammation des intestins (colite), diarrhée (selles aqueuses, molles ou liquides), vomissements, nausées, douleurs d'estomac
- Difficultés à évacuer les selles (constipation)
- Éruption cutanée, s'accompagnant parfois de vésicules
- Douleurs musculaires, osseuses (douleurs musculosquelettiques) et articulaires (arthralgie)
- Fièvre
- Sensation de fatigue ou de faiblesse
- Augmentation du taux d'une protéine spécifique dans le sang qui mesure la fonction du pancréas
- Augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans les analyses de sang

#### **Fréquents:** pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Infection qui peut se propager aux organes vitaux et entraîner un dysfonctionnement de ces derniers (septicémie)

- Inflammation des poumons (pneumopathie, caractérisée par une toux et des difficultés à respirer)

**Peu fréquents:** pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- Desquamation grave de la peau, pouvant entraîner la mort (nécrolyse épidermique toxique), syndrome de Stevens-Johnson, éruption médicamenteuse avec augmentation du nombre de globules blancs (éosinophilie) et symptômes affectant l'ensemble du corps

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Copiktra**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et sur la plaquette thermosoudée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservez le médicament à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conservez le médicament dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Copiktra**

- La substance active est le duvélisib. Chaque gélule contient 15 mg ou 25 mg de duvélisib (sous forme de monohydrate).
- Les autres composants sont:  
Contenu de la gélule: dioxyde de silicium colloïdal, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.  
Enveloppe de la gélule: gélatine, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer rouge (E 172).  
Encre d'imprimerie noire: gomme-laque, oxyde de fer noir (E 172), propylène glycol, hydroxyde d'ammonium.

### **Comment se présente Copiktra et contenu de l'emballage extérieur**

#### Copiktra 15 mg, gélules

- Gélule rose opaque portant la mention «duv 15 mg» imprimée à l'encre noir sur son enveloppe.
- Présentation: Boîte de 28 jours contenant 56 gélules (2 plaquettes thermosoudées de 28 gélules chacune).

#### Copiktra 25 mg, gélules

- Gélule opaque avec enveloppe de couleur blanc à blanc cassé et coiffe orange portant la mention «duv 25 mg» imprimée à l'encre noire sur l'enveloppe.
- Présentation: Boîte de 28 jours contenant 56 gélules (2 plaquettes thermosoudées de 28 gélules chacune).

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Irlande

**Fabricant**

Millmount Healthcare Limited (raison commerciale: PCI Pharma Services)  
Block 7, City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60  
Irlande

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est****Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>.