

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Copiktra 15 mg hörð hylki

Copiktra 25 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Copiktra 15 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 15 mg duvelisib (sem einhýdrat)

Copiktra 25 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 25 mg duvelisib (sem einhýdrat)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

Copiktra 15 mg hörð hylki

Ógegnsætt bleikt hart gelatínhylki af stærð 2 merkt „duv 15 mg“ með svörtu bleki. Stærð u.þ.b. 18 mm x 6 mm (lengd og þvermál).

Copiktra 25 mg hörð hylki

Ógegnsætt hvítt eða beinhvítt og appelsínugult gelatínhylki af stærð 2 merkt „duv 25 mg“ með svörtu bleki. Stærð u.þ.b. 18 mm x 6 mm (lengd og þvermál).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Copiktra einlyfjameðferð er ætluð til að meðhöndla fullorðna sjúklinga með:

- Langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki minnst tveimur fyrri meðferðum (sjá kafla 4.4. og 5.1).
- Hnúttótt eitilfrumukrabbamein (follicular lymphoma) sem hefur ekki svarað minnst tveimur fyrri altækum meðferðum (sjá kafla 4.4. og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Copiktra á að vera í höndum læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 25 mg af duvelisibi tvisvar á dag. Hver lota er 28 dagar. Meðferð á að halda áfram þar til sjúkdómur ágerist eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Töf á skammti eða hann fellur niður

Sjúklingum á að ráðleggja að ef skammtur fellur niður og innan við 6 klst. hafa liðið á að taka skammtinn sem gleymdist strax og næsta skammt á að taka á venjulegum tíma. Ef meira en 6 klst. hafa liðið á að ráðleggja sjúklingnum að bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Breytingar á skömmtun vegna samhliðanotkunar CYP3A4 hemla

Skammt Copiktra á að minnka í 15 mg tvisvar á dag þegar það er gefið með öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. ketoconazol) [sjá kafla 4.5]. Ekki þarf að aðlaga skammta þegar það er gefið með meðalöflugum CYP3A4 hemlum (t.d. fluconazol) en fylgjast þarf náið með hugsanlegum aukaverkunum duvelisibs.

Breytingar á skömmtum vegna aukaverkana

Ráða á bót á eiturverkunum samkvæmt töflu 1 með því að minnka skammta, fresta meðferð eða hætta meðferð með Copiktra.

Tafla 1: Breytingar á skömmtum Copiktra og aðgerðir vegna eiturverkana

Eiturverkun	Stig aukaverkunar	Ráðlögð aðgerð
Aðrar aukaverkanir en á blóð		
Sýkingar	Sýking 3. stigs eða hærra	<ul style="list-style-type: none"> • Notkun Copiktra frestað þar til sýkingin hefur verið upprætt • Hefja meðferð á ný með sama skammti eða minni skammti (25 mg eða 15 mg tvisvar á dag)
	Sýking vegna CMV eða veirublóðsýkingar (jákvætt PCR eða mótefnavakapróf)	<ul style="list-style-type: none"> • Notkun Copiktra frestað þar til sýkingin hefur verið upprætt • Hefja meðferð á ný með sama skammti eða minni skammti (25 mg eða 15 mg tvisvar á dag) • Ef notkun Copiktra er hafin á ný á að fylgjast með sjúklingum m.t.t. endurvirkjunar CMV (með PCR eða mótefnavakaprófi) a.m.k. mánaðarlega. Í klínískum rannsóknum á hægvoxandi eítillæxli sem ekki er af Hodgkinsgerð, hnútóttu eítillfrumkrabbameini (IPI-145-06) og langvinnu eítillfrumuhvítblæði/smáfrumueítillkrabbameini (IPI-145-07) var útkoman sambærileg hvort sem byrjað var með sama skammti eða minni skammti
	PJP	<ul style="list-style-type: none"> • Ef grunur er um PJP á að fresta notkun Copiktra þar til mat hefur verið gert • Við staðfesta PJP á að hætta notkun Copiktra
Niðurgangur eða ristilbólga án sýkingar	Vægur/miðlungsmikill niðurgangur (1.-2. stig, hægðalosun allt að 6 sinnum á dag umfram upphafsgildi) sem svarar lyfjum við niðurgangi, EÐA	<ul style="list-style-type: none"> • Engin breyting á skammti • Hefja stuðningsmeðferð með lyfi við niðurgangi eftir því sem við á • Eftirlit a.m.k. vikulega fram að bata

Tafla 1: Breytingar á skömmtum Copiktra og aðgerðir vegna eiturvekana

Eiturverkun	Stig aukaverkunar	Ráðlögð aðgerð
	Ristilbólga án einkenna (1. stig)	
	Vægur/miðlungsmikill niðurgangur (1.-2. stig, hægðalosun allt að 6 sinnum á dag umfram upphafsgildi) sem svarar ekki lyfjum við niðurgangi	<ul style="list-style-type: none"> • Notkun Copiktra frestað fram að bata • Hefja stuðningsmeðferð með sterum sem verka staðbundið í þörmum (t.d. budesonid) • Eftirlit a.m.k. vikulega fram að bata • Hefja meðferð á ný með minni skammti (15 mg tvisvar á dag)
	Kviðverkur, slím eða blóð í hægðum, breyting á hægðavenjum, einkenni frá lífhimnu, EÐA Verulegur niðurgangur (3. stig, >6 hægðalosunir á dag umfram upphafsgildi)	<ul style="list-style-type: none"> • Notkun Copiktra frestað fram að bata • Hefja stuðningsmeðferð með sterum sem verka staðbundið í þörmum (t.d. budesonid) eða altækum sterum • Eftirlit a.m.k. vikulega fram að bata • Hefja meðferð á ný með minni skammti (15 mg tvisvar á dag) • Endurtekinn 3. stig niðurgangur eða endurtekin ristilbólga af hvaða stigi sem er, meðferð með Copiktra hætt
	Lífshættulegt	<ul style="list-style-type: none"> • Meðferð með Copiktra hætt
Viðbrögð í húð	1.-2. stig	<ul style="list-style-type: none"> • Engin breyting á skammti • Hefja stuðningsaðgerðir með mýkjandi smyrslu, andhistamínlyfjum (við kláða) eða staðbundnum sterum • Náið eftirlit
	3. stig	<ul style="list-style-type: none"> • Notkun Copiktra frestað þar til viðbrögð hafa gengið til baka • Fara á yfir öll lyf sem notuð er samhliða og hætta notkun þeirra sem geta hugsanlega átt þátt í viðbrögðunum • Hefja stuðningsaðgerðir með sterum (staðbundnum eða altækum) og andhistamínlyfjum við kláða • Eftirlit a.m.k. vikulega fram að bata • Hefja meðferð á ný með minni skammti (15 mg tvisvar á dag) • Ef veruleg húðviðbrögð lagast ekki, versna eða koma aftur fram á að hætta meðferð með Copiktra
	Lífshættulegt	<ul style="list-style-type: none"> • Meðferð með Copiktra hætt
	SJS, TEN, DRESS (hvaða stig sem er)	<ul style="list-style-type: none"> • Hvaða stig sem er, meðferð með Copiktra hætt
Millivefslungnabólga (pneumonitis) án þess að grunur sé um sýkingu	Meðalalvarleg (2. stig) millivefslungnabólga með einkennum	<ul style="list-style-type: none"> • Notkun Copiktra frestað • Altæk sterameðferð • Ef millivefslungnabólga gengur til baka að stigi 0 eða 1 má hefja notkun Copiktra á ný með minni skammti (15 mg tvisvar á dag) • Ef millivefslungnabólga án sýkingar kemur aftur fram eða sjúklingur svarar ekki sterameðferð á að hætta meðferð með Copiktra

Tafla 1: Breytingar á skömmtum Copiktra og aðgerðir vegna eiturverkana

Eiturverkun	Stig aukaverkunar	Ráðlögð aðgerð
	Veruleg (3. stig) eða lífshættuleg millivefslungnabólga	<ul style="list-style-type: none"> • Meðferð með Copiktra hætt • Veita skal altæka sterameðferð
ALAT/ASAT hækkun	3 til $5 \times$ efri eðlileg mörk (ULN) (2. stig)	<ul style="list-style-type: none"> • Skammti Copiktra viðhaldið • Eftirlit a.m.k. vikulega fram að $< 3 \times$ ULN
	> 5 til $20 \times$ ULN (3. stig)	<ul style="list-style-type: none"> • Notkun Copiktra frestað og eftirlit a.m.k. vikulega fram að $< 3 \times$ ULN • Hefja meðferð með Copiktra á ný með sama skammti (25 mg tvisvar á dag) við fyrsta tilvik eða með minni skammti (15 mg tvisvar á dag) við síðari tilvik
	$> 20 \times$ ULN (4. stig)	<ul style="list-style-type: none"> • Meðferð með Copiktra hætt
Aukaverkanir á blóð		
Daufkyrningafæð	Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) $0,5$ til $1,0 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Skammti Copiktra viðhaldið • Eftirlit með ANC a.m.k. vikulega
	ANC innan við $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Notkun Copiktra frestað • Eftirlit með ANC fram að $> 0,5 \times 10^9/l$ • Hefja meðferð með Copiktra á ný með sama skammti (25 mg tvisvar á dag) við fyrsta tilvik eða með minni skammti (15 mg tvisvar á dag) við síðari tilvik
Blóðflagnafæð	Blóðflagnatalning 25 til $< 50 \times 10^9/l$ (3. stig) með 1. stigs blæðingu	<ul style="list-style-type: none"> • Engin breyting á skammti • Eftirlit með blóðflagnatalningu a.m.k. vikulega
	Blóðflagnatalning 25 til $< 50 \times 10^9/l$ (3. stig) með 2. stigs blæðingu eða Blóðflagnatalning $< 25 \times 10^9/l$ (4. stig)	<ul style="list-style-type: none"> • Notkun Copiktra frestað • Eftirlit með blóðflagnatalningu þar til $\geq 25 \times 10^9/l$ og blæðing hefur hjaðnað (ef það á við) • Hefja meðferð með Copiktra á ný með sama skammti (25 mg tvisvar á dag) við fyrsta tilvik eða með minni skammti (15 mg tvisvar á dag) við síðari tilvik

Skammstafanir: ALAT = alanín aminótransferasi; ANC = Heildarfjöldi daufkyrninga; ASAT = aspartat aminótransferasi; CMV = cytomegaloveira; DRESS = lyfjaútbrot með eósinfíklafjöld og altækum einkennum; PCR = fjöllíðukeðjuhvarf (polymerase chain reaction); PJP = *Pneumocystis jirovecii* lungnabólga; SJS = Stevens-Johnson heilkenni; TEN = húðþekjudrepslos; ULN = efri eðlileg mörk

Athugið: Lyfjagjöf frestað í > 42 daga vegna meðferðartengdra eiturverkana leiðir til þess að meðferð er hætt fyrir fullt og allt

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt og meðalskerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir verulega skerta nýrnastarfsemi og skerta nýrnastarfsemi á lokastigi með eða án skilunar (sjá kafla 5.2).

Skert lifrjarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með skerta lifrjarstarfsemi í Child Pugh flokki A, B og C (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun duvelisibs hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Notkun duvelisibs á ekki við hjá börnum við ábendingunum langvinnu eitilfrumuhvítblæði og hnútóttu eitilfrumukrabbameini.

Lyfjagjöf

Copiktra is ætlað til inntöku og það má taka með mat eða án. Hylkin á að gleypa heil. Sjúklingum á að gefa fyrirsmæli um að opna ekki hylkin, brjóta þau eða tyggja.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Öryggi og verkun duvelisibs í kjölfar meðferðar með idelalisibi hefur ekki verið staðfest.

Sýkingar

Alvarlegar þ.m.t. banvænar sýkingar hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá duvelisib. Algengustu alvarlegu sýkingarnar voru lungnabólga, sýklasótt, og sýkingar í neðri öndunarvegi. Miðgildi tíma þar til sýking af hvaða stigi sem er kom fram var 3 mánuðir og 75% tilvikanna komu fram innan 6 mánaða (sjá kafla 4.8).

Meðhöndla á allar sýkingar áður en meðferð með duvelisibi er hafin. Fylgjast á með sjúklingum allan meðferðartímann með tilliti til sýkinga þ.m.t. teikn og einkenni frá öndunarvegi. Ráðleggja á sjúklingum að tilkynna strax allar nýtilkomnar eða versnandi sýkingar (sjá upplýsingar um aðgerðir í töflu 1).

Alvarleg þ.m.t. banvæn pneumocystis lungnabólga kom fram hjá sjúklingum sem fengu duvelisib. Þess vegna eiga allir sjúklingar að fá fyrirbyggjandi meðferð vegna pneumocystis lungnabólgu (sjá töflu 1). CMV endurvirkjun/sýking kom fram hjá sjúklingum sem fengu duvelisib. Íhuga á fyrirbyggjandi veiruhamlandi meðferð meðan á meðferð stendur til að koma í veg fyrir CMV sýkingu þ.m.t. endurvirkjun CMV (sjá töflu 1).

Ráðleggingar um fyrirbyggjandi meðferð

Meðhöndla á allar sýkingar áður en meðferð með duvelisibi er hafin. Fylgjast á með sjúklingum allan meðferðartímann með tilliti til sýkinga þ.m.t. teikn og einkenni frá öndunarvegi. Ráðleggja á sjúklingum að tilkynna strax allar nýtilkomnar eða versnandi sýkingar (sjá upplýsingar um aðgerðir í töflu 1).

Veita á fyrirbyggjandi meðferð við pneumocystis lungnabólgu meðan á meðferð með duvelisibi stendur. Eftir lok meðferðar á að halda fyrirbyggjandi meðferð við pneumocystis lungnabólgu áfram þangað til heildarfjöldi CD4+ T er meiri en 200 frumur/míkról.

Meðferð með duvelisibi á að fresta hjá sjúklingum ef grunur er um pneumocystis lungnabólgu af hvaða stigi sem er og hætta henni ef staðfesting á pneumocystis lungnabólgu liggur fyrir.

Íhuga á fyrirbyggjandi veiruhamlandi meðferð meðan á meðferð stendur til að koma í veg fyrir CMV sýkingu þ.m.t. endurvirkjun CMV.

Niðurgangur eða ristilbólga

Alvarlegur þ.m.t. banvænn niðurgangur eða ristilbólga kom fyrir hjá sjúklingum sem fengu duvelisib. Miðgildi tíma þar til niðurgangur eða ristilbólga kom fram var 4 mánuðir og í 75% tilvikanna komu verkunin fram eftir 8 mánuði. Aukaverkunin stóð yfir í 0,5 mánuði að miðgildi. Ráðleggja á sjúklingum að tilkynna allan nýtilkominn eða versnandi niðurgang (sjá upplýsingar um aðgerðir í töflu 1) (sjá kafla 4.8).

Viðbrögð í húð

Alvarleg þ.m.t. banvæn viðbrögð í húð komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu duvelisib. Lífshættuleg tilvik voru m.a. lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS) og húðþekjudrepslos (TEN). Miðgildi tíma þar til húðviðbrögð af hvaða stigi sem er komu fram var 3 mánuðir og þau stóðu yfir í einn mánuð að miðgildi (sjá kafla 4.8).

Einkennum alvarlegra tilvika í húð var aðallega lýst sem kláða, roða eða dröfnuörðum. Sjaldgæfari einkenni voru m.a. útbrot, hreistrun, rauð húð, húðflögnun, hyrnisfrumudrep, og örðuútbrot. Ráðleggja á sjúklingum að tilkynna öll nýtilkomin eða versnandi viðbrögð í húð (sjá upplýsingar um aðgerðir í töflu 1). Öll lyf sem notuð eru samhliða á að skoða og hætta notkun þeirra sem geta hugsanlega átt þátt í að valda viðbrögðunum.

Millivefslungnabólga (pneumonitis)

Alvarleg þ.m.t. banvæn millivefslungnabólga án greinilegra sýkingaorsaka kom fyrir hjá sjúklingum sem fengu duvelisib. Miðgildi tíma þar til millivefslungnabólga af hvaða stigi sem er kom fram var 4 mánuðir og 75% tilvikanna komu fram innan 9 mánaða (sjá kafla 4.8). Aukaverkunin stóð yfir í einn mánuð að miðgildi og 75% tilvikanna gengu til baka á 2 mánuðum (sjá upplýsingar um aðgerðir í töflu 1).

Eiturverkun á lifur

Þriðja og 4. stigs ALAT og/eða ASAT hækkun kom fyrir hjá sjúklingum sem fengu duvelisib. Tvö prósent sjúklinga voru bæði með ALAT eða ASAT hærra en 3 föld efri eðlileg mörk og heildarbilirúbín hærra en 2 föld efri eðlileg mörk. Miðgildi tíma þar til transamínasahækkun af hvaða stigi sem er kom fram var 2 mánuðir og stóð yfir í einn mánuð að miðgildi. Fylgjast á með lifrarstarfsemi meðan á meðferð með duvelisibi stendur, einkum fyrstu þrjú mánuði meðferðar, mánaðarlega. Þessar leiðbeiningar eiga við um sjúklinga sem eru eingöngu með ALAT og ASAT hækkun.

Daufkyrningafæð

Þriðja eða 4 stigs daufkyrningafæð kom fyrir hjá sjúklingum sem fengu duvelisib. Miðgildi tíma þar til ≥ 3 . stigs daufkyrningafæð kom fram var 2 mánuðir og 75% tilvikanna komu fram innan 4 mánaða. Fylgjast á með fjölda daufkyrninga a.m.k. á 2 vikna fresti fyrstu 2 mánuði meðferðar með duvelisibi.

CYP3A4 virkjar

Dregið getur úr útsetningu fyrir duvelisibi við samhliðagjöf öflugra CYP3A virkja. Þar sem lækkuð plasmáþéttni duvelisibs getur dregið úr verkun á að forðast samhliðanotkun duvelisibs og öflugra CYP3A virkja (sjá kafla 4.5).

Hvarfefni CYP3A

Duvelisib og aðalumbrotsefni þess IPI-656 eru öflugir CYP3A4 hemlar. Þannig getur duvelisib hugsanlega milliverkað við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A og aukið þéttni þess lyfs í sermi (sjá kafla 4.5). Sjá samantekt á eiginleikum lyfja (SmPC) sem notuð eru samhliða duvelisibi fyrir leiðbeiningar um samhliðanotkun CYP3A4 hemla. Forðast á samhliðanotkun duvelisibs og næmra CYP3A hvarfefna og nota á önnur lyf sem eru ekki eins næm fyrir CYP3A4 hömlun ef mögulegt er.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf duvelisibs

Öflugir og meðalöflugir CYP3A4 virkjar

Við samhliðanotkun öfluga CYP3A virkisins rifampins 600 mg einu sinni á dag í 7 daga og staks 25 mg skammts af duvelisibi til inntöku hjá heilbrigðum fullorðnum (N = 13) minnkaði C_{max} fyrir duvelisib um 66% og AUC um 82%. Samhliðanotkun öflugs CYP3A virkis minnkar flatarmál duvelisibs undir þéttiferli (AUC) (sjá kafla 5.2) sem getur dregið úr verkun duvelisibs. Forðast á samhliðanotkun duvelisibs og öflugra CYP3A4 virkja (t.d. apalutamid, carbamazepin, enzalutamid, mitotan, phenytoin, rifampin, jóhannesarjurt).

Við samhliðanotkun meðalöfluga CYP3A virkisins etravirins 200 mg tvisvar á dag í 10 daga og staks 25 mg skammts af duvelisibi til inntöku hjá heilbrigðum fullorðnum (N = 20) minnkaði C_{max} fyrir duvelisib um 16% og AUC um 35%. Samhliðanotkun duvelisibs og meðalöflugra CYP3A virkja dregur úr AUC fyrir duvelisib minna en 1,5 falt og skammtaminnkun er ekki ráðlögð. Dæmi um meðalöfluga CYP3A4 virkja eru bosentan, efavirenz, etravirin, phenobarbital, primidon. Ef nauðsynlegt er að nota meðalöflugan CYP3A4 virki verður að fylgjast náið með sjúklingnum með tilliti til hugsanlegs verkunarleysis. Dæmi: bosentan, efavirenz, etravirin, phenobarbital, primidon.

Öflugir og meðalöflugir CYP3A hemlar

Við samhliðanotkun öfluga CYP3A hemilsins ketoconazols (200 mg tvisvar á dag í 5 daga) og staks 10 mg skammts af duvelisibi til inntöku hjá heilbrigðum fullorðnum (n = 16) jókst C_{max} fyrir duvelisib 1,7 falt og AUC 4 falt. Vegna tímaháðrar sjálfshömlunar CYP3A4 dregur úr næmi duvelisibs gagnvart meðalöflugum og öflugum CYP3A4 hemlum við jafnvægi. Samkvæmt líkani og hermiprófun lyfjahvarfa sem byggð eru á lífeðlisfræði (PBPK, physiologically-based) er mat á aukinni útsetningu fyrir duvelisibi ~1,6 falt við jafnvægi hjá sjúklingum með krabbamein við samhliðanotkun öflugra CYP3A4 hemla t.d. ketoconazol og itraconazol.

Minnta á skammt duvelisibs í 15 mg tvisvar á dag við samhliðagjöf öflugs CYP3A4 hemils (sjá kafla 4.2) (t.d. ketoconazol, indinavir, neflínnavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazol, nefazodon, cobicistat, voriconazol og posaconazol, og greipaldinsafi).

Samkvæmt mati með PBPK líkani og hermiprófun komu engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir duvelisibi fram við samhliðanotkun meðalöflugra CYP3A4 hemla. Ekki er nauðsynlegt að minnka skammta duvelisibs við samhliðanotkun meðalöflugra CYP3A4 hemla (sjá kafla 4.2) (t.d. aprepitant, ciprofloxacin, conivaptan, crizotinib, ciclosporin, diltiazem, dronedaron, erythromycin, fluconazol, fluvoxamin, imatinib, tofisopam, verapamil).

Áhrif duvelisibs á lyfjahvörf annarra lyfja

CYP3A4 hvarfefni

Við samhliðagjöf endurtekinna skammta af duvelisib 25 mg tvisvar á dag í 5 daga og staks 2 mg skammts af midazolami til inntöku sem er næmt CYP3A4 hvarfefni, hjá heilbrigðum fullorðnum (N = 14), jókst AUC fyrir midazolam 4,3 falt og C_{max} 2,2 falt. PBPK líkan og hermiprófun hjá sjúklingum með krabbamein við jafnvægisástand sýndi fram á að C_{max} fyrir midazolam myndi aukast u.þ.b. 2,5 falt og og AUC ≥ 5 falt. Forðast á samhliðanotkun midazolams og duvelisibs.

Duvelisib og aðalumbrotsefni þess IPI-656 eru öflugir CYP3A4 hemlar. Íhuga á að minnka skammta CYP3A4 hvarfefna við samhliðanotkun duvelisibs, sérstaklega lyfja með þröngan lækningalegan stuðul. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til eiturverkana vegna samhliðanotkunar næms CYP3A hvarfefnis. Dæmi um næm hvarfefni eru m.a.: 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. Dæmi um meðalnæm hvarfefni eru m.a.: alprazolam, aprepitant, atorvastatin,

colchicin, eliglustat, pimozid, rilpivirin, rivaroxaban, tadalafil. Þetta er ekki tæmandi upptalning og er eingöngu leiðbeinandi. Sjá SmPC fyrir önnur lyf fyrir leiðbeiningar við samhliðanotkun CYP3A4 hemla (sjá kafla 4.4).

Hormónagetnaðarvarnir

Ekki er þekkt hvort duvelisib dragi úr áhrifum hormónagetnaðarvarna. Þess vegna á að ráðleggja konum sem nota hormónagetnaðarvarnir að nota einnig sæðishindrandi getnaðarvörn (sjá kafla 4.6).

Prótónpumpuhemlar

Greining á lyfjahvörfum hefur sýnt að prótónpumpuhemlar hafa ekki áhrif á útsetningu fyrir Copiktra. Gefa má prótónpumpuhemla samhliða duvelisibi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun duvelisibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun við útsetningu sem skiptir máli klínískt (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Copiktra á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort duvelisib/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með Copiktra stendur og í a.m.k. einn mánuð eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif duvelisibs á frjósemi hjá mönnum. Áhrif á eistu sáust hjá rottum en ekki hjá öpum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Copiktra hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá (tíðni $\geq 20\%$) eru niðurgangur eða ristilbólga, daufkyrningafæð, útbrot, þreyta, hiti, hósti, ógleði, sýking í efri öndunarvegi, lungnabólga, stoðkerfisverkir og blóðleysi.

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru lungnabólga, ristilbólga og niðurgangur.

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir sem greint var frá við meðferð með duvelisibi eru taldar upp eftir líffærum og tíðni í töflu 2. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu duvelisib (N=442)

Líffærakerfi / kjörheiti eða aukaverkun	Öll stig	3. stig eða hærra
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		

Líffærakerfi / kjörheiti eða aukaverkun	Öll stig	3. stig eða hærra
Sýking í neðri öndunarvegi ¹	Mjög algengar	Algengar
Sýklasótt	Algengar	Algengar
Sýking í efri öndunarvegi ¹	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar		
Daufkyrningafæð ¹	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðleysi ¹	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðflagnafæð ¹	Mjög algengar	Mjög algengar
Efnaskipti og næring		
Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Taugakerfi		
Höfuðverkur ¹	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Mæði ¹	Mjög algengar	Algengar
Millivefslungnabólga (pneumonitis) ²	Algengar	Algengar
Hósti ¹	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri		
Niðurgangur/ristilbólga ³	Mjög algengar	Mjög algengar
Ógleði ¹	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Uppköst	Mjög algengar	Algengar
Kviðverkur ¹	Mjög algengar	Algengar
Hægðatregða	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð		
Útbrot ⁴	Mjög algengar	Algengar
Kláði ¹	Algengar	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur		
Stoðkerfisverkir ¹	Mjög algengar	Algengar
Liðverkir	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Hiti	Mjög algengar	Algengar
Þreyta ¹	Mjög algengar	Algengar
Rannsóknaniðurstöður		
Aukinn lípasi	Algengar	Algengar
Aukning transamínasa ⁵	Mjög algengar	Algengar

¹ Heiti sem nær yfir nokkur kjörheiti

² Millivefslungnabólga nær yfir kjörheitin: millivefslungnabólga, lungnaiferð

³ Niðurgangur eða ristilbólga ná yfir kjörheitin: ristilbólga, garnar- og ristilbólga, smásæ ristilbólga, sáraristilbólga, niðurgangur, blóðugur niðurgangur

⁴ Útbrot ná yfir kjörheitin: húðbólga (þ.m.t. ofnæmishúðbólga, skinnflagningsbólga, utanaæðahúðbólga), roðapöt (þ.m.t. regnbogaróði), útbrot (þ.m.t. flagnandi útbrot, roðaútbrot, hásekkisbólga, útbreidd útbrot, dröfnuörðuútbrot, kláðaútbrot, graftarútbrot), húðþekjudrepslos og eitrunarútbrot, lyfjaútbrot með eósinfíklafjöld og altækum einkennum, lyfjaútpöt, Stevens-Johnson heilkenni.

⁵ Aukning transamínasa nær yfir kjörheitin: aukinn alanín aminótransferasi, aukinn aspartat aminótransferasi, hækkun transamínasa, blóðtransamínasaaukning, lifrarfrumuskaði, eitruverkun á lifur

Athugið: Lyfjagjöf frestað í > 42 daga vegna meðferðartengdra eitruverkana leiðir til þess að meðferð er hætt fyrir fullt og allt

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sýkingar

Algengustu alvarlegu sýkingarnar voru lungnabólga, sýklasótt, og sýkingar í neðri öndunarvegi. Miðgildi tíma þar til sýking af hvaða stigi sem er kom fram var 3 mánuðir (á bilinu: 1 dagur til 32 mánuðir) og 75% tilvikanna komu fram innan 6 mánaða. Sýkingar á að meðhöndla áður en meðferð með duvelisibi er hafin. Upplýsa á sjúklinga um að þeir eigi að láta vita af öllum nýtilkomnum eða versnandi teiknum og einkennum sýkingar.

Sjá aðgerðir vegna sýkinga í kafla 4.2 (tafla 1) og 4.4.

Niðurgangur og ristilbólga

Miðgildi tíma þar til niðurgangur eða ristilbólga af hvaða stigi sem er kom fram var 4 mánuðir (á bilinu: 1 dagur til 33 mánuðir) og 75% tilvikanna komu fram innan 8 mánaða. Aukaverkunin stóð yfir í 0,5 mánuði að miðgildi (á bilinu: 1 dagur til 29 mánuðir; 75. hundraðshlutamark: einn mánuður). Ráðleggja á sjúklingum að tilkynna allan nýtilkominn eða versnandi niðurgang.

Millivefslungnabólga án sýkingar

Miðgildi tíma þar til millivefslungnabólga af hvaða stigi sem er kom fram var 4 mánuðir (á bilinu: 9 dagar til 27 mánuðir) og 75% tilvikanna komu fram innan 9 mánaða. Aukaverkunin stóð yfir í einn mánuð að miðgildi og 75% tilvikanna gengur til baka á 2 mánuðum.

Fresta á notkun duvelisibs hjá sjúklingum sem eru með nýtilkomin eða versnandi teikn og einkenni frá lungum t.d. hósta, mæði, súrefnisþurrð, millivefsíferð samkvæmt myndgreiningu eða ef súrefnismettun hefur minnkað um meira en 5% og meta á orsakir. Ef millivefslungnabólgan er af völdum sýkingar má hefja notkun duvelisibs að nýju með fyrri skammti um leið og sýkingin og teikn og einkenni frá lungum hefur gengið til baka.

Veruleg viðbrögð í húð

Miðgildi tíma þar til viðbrögð í húð af hvað stigi sem er komu fram var 3 mánuðir (á bilinu: 1 dagur til 29 mánuðir, 75. hundraðshlutamark: 6 mánuðir) og þau stóðu yfir í einn mánuð að miðgildi (á bilinu: 1 dagur til 37 mánuðir, 75. hundraðshlutamark: 2 mánuðir). Veruleg viðbrögð í húð eru m.a. útbrot, Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudreplos (TEN) og lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Við ofskömmun á að fylgjast með sjúklingi með tilliti til vísbendinga um eiturvekun (sjá kafla 4.8). Við ofskömmun gilda almennar stuðningsaðgerðir ásamt meðferð. Fylgjast á með sjúklingnum með tilliti til teikna og einkenna, rannsóknargilda og lífsmarka.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf (antineoplastic agents), Pi3K-hemlar, ATC-flokkur: L01EM04

Verkunarháttur

Duvelisib er bæði hemill á phosphatidylinositol 3-kínasa p110δ (PI3K-δ) og PI3K-γ. PI3K-δ hömlun dregur á beinan hátt úr fjölgun og afkomu illkynja B-frumulína og (primary) æxlisfrumna langvinnis eitilfrumuhvítblæðis en hömlun PI3K-γ dregur úr virkni CD4+ T frumna og stórátfrumna í örumhverfi æxlis til stuðnings illkynja B frumum. Við 25 mg tvisvar á dag er ekki víst að plasmagildi duvelisibs verði nógu hátt til að valda viðvarandi PI3K-γ hömlun, og hlutdeild PI3K-γ hömlunar í verkun getur verið takmörkuð.

Lífeðlisfræði hjartans

Áhrif endurtekinna skammta duvelisib 25 og 75 mg tvisvar á dag á leiðrétt QT (QTc) bil var metið hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð við illkynja blóðsjúkdómum. Aukning sem var > 20 ms á QTc bili sást ekki.

Verkun á endurkomið langvinnt eitifrumuhvítblæði/smáfrumueitilkrabbamein eða sem hefur ekki svarað meðferðum

IPI-145-07

Í slembaðri, fjölsetra, opinni rannsókn (rannsókn IPI-145-07) var gerður samanburður á duvelisibi og ofatumumabi hjá 319 fullorðnum sjúklingum með langvinnt eitifrumuhvítblæði (N = 312) eða smáfrumueitilkrabbamein (N = 7) eftir minnst eina fyrri meðferð. Sjúklingarnir voru ekki hæfir fyrir meðferð sem með þúrinhliðstæðu (samkvæmt leiðbeiningum National Comprehensive Cancer Network eða European Society for Medical Oncology) þ.e. sjúklingar sem fengu bakslag ≤ 36 mánuðum eftir krabbameinsónæmisméðferð sem byggist á þúrínnum, eða bakslag ≤ 24 mánuðir eftir einlyfjameðferð sem byggist á þúrínnum. Sjúklingar sem höfðu áður fengið BTK- eða PI3K-hemla voru útilokaðir frá rannsókninni. Enginn sjúklingur í rannsókninni hafði áður fengið meðferð með BCL-2 hemli.

Sjúklingum í rannsókninni var slembiraðað 1:1 og fengu annaðhvort duvelisib 25 mg tvisvar á dag þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða 7 lotur með ofatumumabi. Ofatumumab var gefið í bláæð með 300 mg upphafsskammti og einni viku síðar 2.000 mg einu sinni í viku í 7 skammta og síðan 2.000 mg á 4 vikna fresti fyrir 4 skammta til viðbótar. Meðferð með ofatumumabi lengur en 7 lotur var ekki leyfð og enginn fékk meira en 7 lotur af ofatumumabi.

Hjá þátttakendum í rannsókninni (160 fengu duvelisib, 159 fengu ofatumumab samkvæmt slembivali) var miðgildi aldurs sjúklinga 69 ár (á bilinu: 39 til 90 ár), 68% sjúklinga voru eldri en 65 ára, 60% voru karlar og 92% voru með ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnistöðu 0 eða 1. Sextíu og eitt prósent (61%) sjúklinga voru með Rai stig $\geq I$, og 39% voru með Binet stigun $\geq B$. Hlutfall sjúklinga með óstökkbreytt IGHV (Ig þungkeðju V-111) var 71%. Þrjátíu og átta prósent (38%) höfðu fengið eina tegund af meðferð áður og 62% höfðu fengið 2 eða fleiri tegundir af meðferð áður. Níutíu og fjögur prósent (94%) sjúklinga fengu alkýlerandi meðferð áður, þar sem 38% sjúklinga fengu meðferð með bendamustini; 80% sjúklinga höfðu fengið rituximab meðferð áður. Sextíu prósent (60%) í duvelisib hópnum og 71% í ofatumumab hópnum höfðu áður fengið meðferð með þúrinhliðstæðu (en meðferðin hafði ekki brugðist samkvæmt skilgreiningu IwCCL). Við upphaf voru 46% sjúklinga með minnst eitt æxli ≥ 5 cm, 24% sjúklinga voru með staðfest 17p brottfall, 32% sjúklinga voru með staðfest 17p brottfall og/eða TP53 stökkbreytingu og 23% voru með staðfest 11q brottfall. Miðgildi tíma frá upphaflegri greiningu var 7 ár (á bilinu: 0,3 til 34,7 ár). Miðgildi tíma frá síðustu greiningu bakslags/sjúkdóms sem svaraði ekki meðferð var 2,4 mánuðir (á bilinu: 0,2 til 80,2 mánuðir). Miðgildi tíma frá síðustu altæku meðferðinni var 19,5 mánuðir (á bilinu: 0,5 til 148,8 mánuðir).

Meðan á slembaðri meðferð stóð var miðgildi lengdar útsetningar fyrir duvelisibi 12 mánuðir (á bilinu: 0,2 til 37), þar sem 72% sjúklinga fengu duvelisib í a.m.k.6 mánuði og 49% í a.m.k. 12 mánuði. Miðgildi lengdar útsetningar fyrir ofatumumabi var 5 mánuðir (á bilinu: < 0,1 til 6).

Samþykki fyrir notkun Copiktra byggist á greiningu á verkun og öryggi hjá sjúklingum sem hafa fengið minnst 2 meðferðir áður, þar sem hlutfall ávinnings og áhættu virtist hærra hjá þessum mikið meðferðarreyndu sjúklingum en hjá heildarfjölda rannsóknarinnar.

Hjá þessum undirhóp sjúklinga sem hafa fengið minnst 2 meðferðir áður (95 fengu duvelisib, 101 fékk ofatumumab samkvæmt slembivali) var miðgildi aldurs 69 ár (á bilinu: 40 til 90 ár), 70% sjúklinganna voru eldri en 65 ára, 59% voru karlar og 88% voru með ECOG færnistöðu 0 eða 1. Sextíu og tvö prósent (62%) sjúklinga voru með Rai stig $\geq I$, og 38% voru með Binet stigun $\geq B$. Hlutfall sjúklinga með óstökkbreytt IGHV (Ig þungkeðju V-111) var 69%. Fjörutíu og sex prósent (46%) höfðu fengið 2 tegundir af meðferð áður og 54% höfðu fengið 3 eða fleiri tegundir af meðferðir áður. Níutíu og sex prósent (96%) sjúklinga fengu alkýlerandi meðferð áður, þar sem 51% sjúklinga fékk meðferð með

bendamustini; 86% sjúklinga fengu rituximab meðferð áður. Sjötíu prósent (70%) í duvelisib hópnum og 77% ofatumumab hópnum höfðu fengið meðferð með púrinhlíðstæðu (en meðferðin hafði ekki brugðist samkvæmt skilgreiningu IwCLL). Við upphaf voru 52% sjúklinga með minnst eitt æxli ≥ 5 cm, 22% sjúklinga voru með staðfest 17p brottfall, 31% sjúklinga voru með staðfest 17p brottfall og/eða TP53 stökkbreytingu og 27% voru með staðfest 11q brottfall. Miðgildi tíma frá upphaflegri greiningu var 8 ár (á bilinu: 0,9 til 34,7 ár). Miðgildi tíma frá síðustu greiningu bakslags/sjúkdóms sem svaraði ekki meðferð var 2,6 mánuðir (á bilinu: 0,2 til 69 mánuðir). Miðgildi tíma frá síðustu altæku meðferðinni var 15,5 mánuðir (á bilinu: 0,5 til 107,2 mánuðir).

Meðan á slembaðri meðferð stóð var miðgildi lengdar útsetningar fyrir duvelisibi 13 mánuðir (á bilinu: 0,2 til 37) þar sem 80% sjúklinga fengu duvelisib í a.m.k. 6 mánuði og 52% fengu duvelisib í a.m.k. 12 mánuði. Miðgildi lengdar útsetningar fyrir ofatumumabi var 5 mánuðir (á bilinu: < 0,1 til 6).

Verkun var metin eftir aðalendapunktinum lifun án versnunar (PFS) samkvæmt mati óháðrar skouðnarnefndar (Independent Review Committee, IRC). Halda átti áfram eftirfylgni með sjúklingum í báðum hópnum með tilliti til sjúkdómsversnunar eftir að slembuðu meðferðinni var hætt þangað til frekari krabbameinsmeðferð var hafin. Aðrar mælingar á verkun voru m.a. heildarsvörunartíðni. Verkunarendapunkturarnir heildarsvörunartíðni og heildarlifun voru ákvarðaðir sem lykilaukaendapunktur og þá átti að prófa hvorn á eftir öðrum eingöngu ef aðalendapunkturinn, lifun án versnunar, var marktækur.

Niðurstöðurnar eru sýndar í töflu 3 og mynd 1 fyrir undirhóp sjúklinga sem hafði fengið minnst tvær meðferðir áður.

Tafla 3: Verkun hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði eftir minnst tvær meðferðir áður (IPI-145-07)

Niðurstöður	Duvelisib N = 95	Ofatumumab N = 101
PFS samkvæmt IRC		
Miðgildi PFS (95% CI), mánuðir ^a	16,4 (12,0; 20,5)	9,1 (7,9; 10,7)
Áhættuhlutfall (95% CI), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,4 (0,27; 0,59)	
p-gildi	<0,0001	
Svörunartíðni samkvæmt IRC		
ORR, n (%) ^c (95% CI)	75 (78,9) (70,7; 87,1)	39 (38,6) (29,1; 48,1)
CR, n (%)	0	0
PR, n (%)	75 (78,9)	39 (38,6)
p-gildi	<0,0001	
Heildarlifun (OS)^d		
Miðgildi OS (95% CI), mánuðir ^a	45,2 (35,9; 59,7)	46,9 (33,3; 75,0)
Áhættuhlutfall (95% CI), ^b Duvelisib/ofatumumab p-gildi	1,1 (0,7; 1,6) 0,6065	

Skammstafanir: CI = öryggisbil; CR = full svörun; IRC = óháð skoðunarnefnd (Independent Review Committee); PFS = lifun án versnunar; PR = hlutasvörun

^a Kaplan-Meier mat

^b Lagskipt Cox-líkan fyrir hlutfallslega áhættu með slembaðri lagskiptingu eins og notuð er við slembiröðun

^c IWCLL eða endurskoðuð IWG svörunarviðmið, með breytingum vegna meðferðartengdrar eitilfrumufjölgunar

^d Greining á heildarlifun inniheldur upplýsingar frá einstaklingum sem fengu ofatumumab í rannsókninni og fengu síðan duvelisib í framhaldsrannsókn samkvæmt meðferðar-ákvörðunar greiningu. Haldið var áfram að fylgjast með þátttakendum í báðum hópnum með tilliti til heildarlifunar eftir að slembaðri meðferð var hætt án tillits til síðari meðferða. Heildarlifun hefur verið uppfærð samkvæmt lokagreiningunni, með öllum þátttakendum sem höfðu hætt í rannsókninni.

Tafla 4: Yfirlit yfir PFS og svörunartíðni hjá undirhóp sjúklinga sem hafa fengið minnst tvær meðferðir áður – (IPI-145-07)

Niðurstöður samkvæmt IRC	Duvelisib	Ofatumumab
17p brottfall/TP53 stökkbreyting	N=29	N=30
Miðgildi PFS (95% CI), mánuðir ^a	12,8 (8,9; 22,1)	8,7 (5,3; 12,6)
Áhættuhlutfall (95% CI), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,36 (0,18; 0,72)	
ORR, (95% CI) ^c	72,4 (56,1; 88,7)	36,7 (19,4; 53,9)
Aldur ≥65	N=68	N=69
Miðgildi PFS (95% CI), mánuðir ^a	16,4 (10,4; 24,0)	9,2 (8,7; 10,8)
Áhættuhlutfall (95% CI), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,38 (0,24; 0,61)	
ORR, (95% CI) ^c	77,9 (68,1; 87,8)	39,1 (27,6; 50,6)
Óstökkbreytt IGHV	N=65	N=70
Miðgildi PFS (95% CI), mánuðir ^a	17,4 (12,0; 24,0)	9,0 (7,3; 10,7)
Áhættuhlutfall (95% CI), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,27 (0,17; 0,45)	
ORR, (95% CI) ^c	86,2 (77,8; 94,6)	40 (28,5; 51,5)

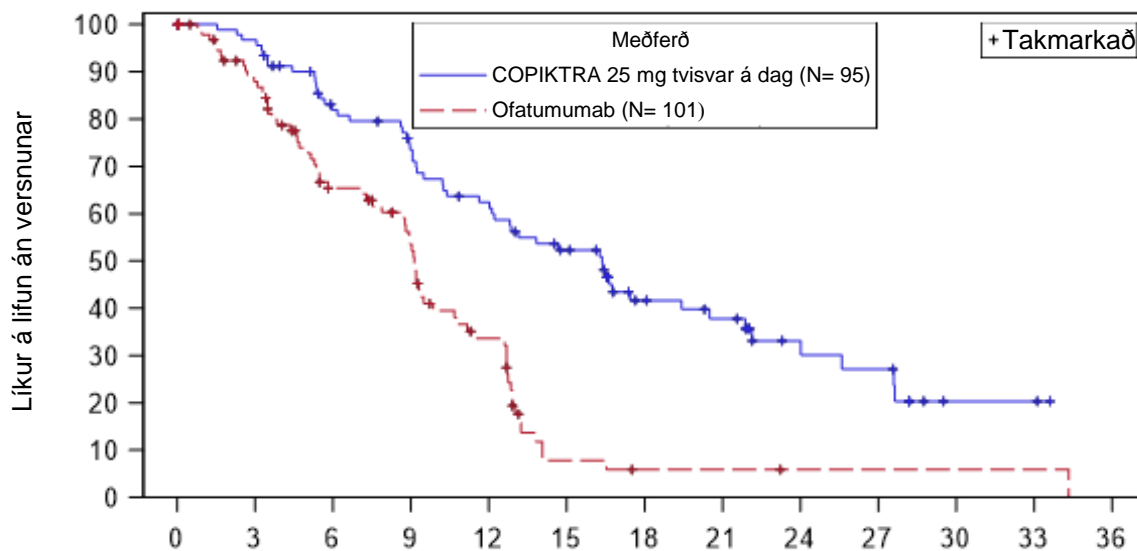
Skammstafanir: CI = öryggisbil; IRC = óháð skoðunarnefnd (Independent Review Committee); PFS = lifun án versnunar

^a Kaplan-Meier mat

^b Cox-líkan fyrir hlutfallslega áhættu

^c IWCLL eða endurskoðuð IWG svörunarviðmið, með breytingum vegna meðferðartengdrar eitilfrumufjölgunar

Mynd 1: Kaplan-Meier graf yfir PFS samkvæmt IRC hjá sjúklingum sem höfðu fengið a.m.k. tvær meðferðir áður (IPI-145-07)



Fjöldi í áhættu

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
COPIKTRA	95	88	69	60	50	39	23	19	11	9	2	2	0
Ofatumumab	101	78	52	39	22	4	2	2	1	1	1	1	0

Verkun á endurkomið hnútótt eitilfrumukrabbamein (FL) eða sem hefur ekki svarað meðferðum

IPI-145-06

Verkun duvelisibs hjá sjúklingum með áður meðhöndlað hnútótt eitilfrumukrabbamein byggist á stakarma, fjölsetra rannsókn (rannsókn IPI-145-06). Í rannsókninni var duvelisib 25 mg gefið tvisvar á dag 129 sjúklingum með hægvoxandi B-frumu eitilæxli sem ekki er af Hodgkinsgerð (iNHL, sem samanstóð af: hnútóttu eitilfrumukrabbameini, n = 83; smáfrumueitilkrabbameini, n = 28; og

randbeltiseitilæxli (marginal zone lymphoma, MZL) n = 18) sem svöruðu ekki meðferð með rituximabi og ekki annaðhvort krabbameinslyfjameðferð eða geislaónæmismeðferð (radioimmunotherapy). Sjúkdómur sem ekki svaraði meðferð var skilgreindur sem sjúkdómur með minna en hlutasvörun eða bakslag innan 6 mánaða frá síðasta skammti. Í rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir sem voru með hnútótt eitilfrumukrabbamein af stigi 3b, stórfrumuummyndun, fyrri ósamgena ígræðslu, og höfðu áður fengið PI3K hemil eða BTK-hemil.

Miðgildi aldurs var 65 ár (á bilinu: 30 til 90 ár), 50% voru eldri en 65 ára og 14% voru 75 ára eða eldri, 68% voru karlar, og 40% voru með sjúkdóm með fyrirferð metið við upphaf (markvefjaskemmd ≥ 5 cm). Miðgildi fyrri meðferða var 3 meðferðir (á bilinu: 1 til 18) þar sem 96% svöruðu ekki síðustu meðferð og 77% svöruðu ekki 2 eða fleiri fyrri meðferðum. Níutíu og átta prósent (98%) sjúklinga svaraði ekki rituximabi og 91% svaraði ekki alkýlerandi lyfjum. Flestir sjúklingarnir (u.þ.b. 75%) fengu bakslag snemma (engin svörun við meðferð eða ágengur sjúkdómur eða tími fram að næstu meðferð innan við 2 ár) eftir fyrstu meðferð. Miðgildi tíma frá upphaflegri greiningu var 4,5 ár (á bilinu 4 mánuðir til 27 ár). Flestir sjúklingarnir (95%) voru með ECOG færnistöðu 0 eða 1.

Miðgildi lengdar útsetningar fyrir duvelisibi var 7 mánuðir (á bilinu: 0,4 til 45,5), 53% sjúklinga fengu duvelisib í a.m.k. 6 mánuði og 26% í a.m.k. 12 mánuði.

Verkun var samkvæmt aðalendapunkti sem var heildarsvörunartíðni. Aukaendapunktur var lifun án versunar, lengd svörunar sem var metin samkvæmt IRC og heildarlifun (tafla 5).

Tafla 5: Verkun hjá sjúklingum sem hafa fengið minnst tvær meðferðir áður, endurkomið hnútótt eitilfrumukrabbamein eða sem ekki hafði svarað meðferð (IPI-145-06)

Endapunktur	
Hnútótt eitilfrumukrabbamein	N = 73
ORR, n (%) ^a	29 (40)
95% CI	(31; 54)
CR, n (%)	0
PR, n (%)	29 (40)
Lengd svörunar	
Á bilinu, mánuðir	0,0 ⁺ til 41,9
Miðgildi svörunarlengdar (95% CI), mánuðir ^b	10,01 (6,3; Ekki metið)

Skammstafanir: CI = öryggisbil; CR = full svörun; IRC = óháð skoðunarnefnd (Independent Review Committee); ORR = heildarsvörunartíðni; PR = hlutasvörun

^a Samkvæmt IRC í samræmi við viðmið RIWG (Revised International Working Group)

^b Kaplan-Meier mat

⁺ Táknað að mæling sé takmörkuð (censored observation).

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á duvelisibi tóku til 270 sjúklinga (61%) sem voru 65 ára og eldri og 104 (24%) sem voru 75 ára og eldri. Enginn stórvægilegur munur var á verkun eða öryggi sjúklinga yngri en 65 ára og sjúklinga 65 ára og eldri. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.2).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á duvelisibi við meðferð á krabbameini í þroskuðum B-frumum hjá öllum undirhópum barna frá fæðingu fram að 18 ára aldri. (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Útsetning fyrir duvelisibi jókst í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 8 mg til 75 mg (0,3 til 3 faldur ráðlagður skammtur) eftir stakan skammt. Aukning í réttu hlutfalli við skammta var ekki staðfest fyrir endurtekna skammta.

Við jafnvægi eftir gjöf 25 mg af duvelisibi tvisvar á dag hjá sjúklingum var margfeldismeðaltal (frávíksstuðull%) hámarksþéttni (C_{max}) 1,5 (64%) míkróg/ml og AUC 7,9 (77%) míkróg•klst./ml.

Frásög

Nýting var 42% eftir stakan 25 mg skammt af duvelisibi til inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Miðgildi tíma fram að hámarksþéttni (T_{max}) var 1 til 2 klst. hjá sjúklingum.

Áhrif fæðu

Duvelisib má gefa án tillits til fæðu. Eftir gjöf staks skammt af duvelisibi með fituríkri máltíð (U.þ.b. 50% af heildarkaloriuinnihaldi máltíðarinnar var vegna fitu) lækkaði C_{max} um u.þ.b. 37% og AUC um u.þ.b. 6% miðað við fastandi ástand.

Dreifing

Próteinbinding duvelisibs er meiri en 95%. Meðalgildi blóð-plasma hlutfalls var 0,5. Margfeldismeðaltal (frávíksstuðull%) dreifingarrúmmáls við jafnvægi (V_{ss}/F) er 28,5 l (62%).

Umbrot

Duvelisib umbrotar aðallega fyrir tilstilli cýtókróm P450 CYP3A4. Aðalumbrotsefnið er IPI-656 sem er lyfjafraeðilega óvirkt við klíníska útsetningu.

Brotthvarf

Margfeldismeðaltal (frávíksstuðull%) altækrar úthreinsunar við jafnvægi er 4,2 l/klst. (56%) hjá sjúklingum með eitilæxli eða hvítblæði. Margfeldismeðaltal (frávíksstuðull%) lokahelmingunartíma duvelisibs er 4,7 klst. (57%), 0-8 klst. eftir skammt.

Útskilnaður

Eftir inntöku staks 25 mg skammts af geislamerktu duvelisibi skildist 79% af geislavirkni út með hægðum (11% óbreytt) og 14% með þvagi (1% óbreytt). Þessar upplýsingar eru fengnar hjá heilbrigðum einstaklingum.

In vitro lyfjamilliverkanarannsóknir

Duvelisib er hvarfefni P-glykópróteins (P-gp) og BCRP. Duvelisib frásogast í miklum mæli eftir inntöku skammts og þess vegna er ekki gert ráð fyrir að P-gp og BCRP hemlar hafi áhrif sem skipta máli klínískt.

In vitro rannsóknir sameinaðar *in vivo* upplýsingum um lyfjahvörf hjá mönnum benda til að lyfjamilliverkanir duvelisibs og aðalumbrotsefnis þess IPI-656 og hvarfefna OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP eða P-gp sem skipta máli klínískt séu ólíklegar. Þess vegna er ekki talið að milliverkanarrannsóknir með Pgp, BCRP og CYP2C8 séu nauðsynlegar.

Bæði duvelisib og IPI-656 voru ákvörðuð sem beinir CYP2C8 og CYP3A4 hemlar sem og umbrotaháðir hemlar á CYP3A4 (sjá kafla 4.5). Hermun gefur til kynna að við skammta sem eru stærri en meðferðarskammtar geti duvelisib verið vægur CYP2C8 hemill en talið er ólíklegt að það valdi milliverkunum sem skipta máli klínískt.

Sérstakir hópar

Aldur (18 til 90 ára), kyn, kynþáttur, skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 23 til 80 ml/mín.), skert lifrarástarfsemi (Child Pugh flokkur A, B, og C) og líkamsþyngd (40 til 154 kg) hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir duvelisibi.

Lyfjahvörf duvelisibs eru mjög breytileg hjá einstaklingum með meðalskerta og verulega skerta lifrarstarfsemi. Margfeldismeðaltal $AUC_{0-\infty}$ fyrir duvelisib hjá einstaklingum með vægt skerta, meðalskerta og verulega skerta lifrarstarfsemi var lægra (innan 20%) miðað við útsetningu hjá heilbrigðum einstaklingum og var 89%, 94% og 81% af útsetningu hjá heilbrigðum einstaklingum og er ekki talið skipta máli klínískt. Útsetning við meðalskerta og verulega skerta lifrarstarfsemi var mjög breytileg (frávíksstuðull % 46 – 67%) og fylgjast á náið með þessum sjúklingum með tilliti til aukaverkana (sjá kafla 4.4).

Útsetning hjá sjúklingum með krabbamein var u.þ.b. 2 falt meiri en útsetning hjá heilbrigðum einstaklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og cynomolgus öpum tengdust aukaverkanir aðallega yfirdrifnum lyfjafræðilegum áhrifum eins og gera má ráð fyrir þ.m.t. aukaverkanir á eitilvef, beinmerg og blóðgildi við 8 til 16 falda útsetningu fyrir óbundnu duvelisibi sem samsvarar 2 til 11 faldri heildarútsetningu fyrir duvelisibi við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum sem er 25 mg tvisvar á dag.

Duvelisib olli hvorki skemmdum á erfðaeftni í *in vitro* né *in vivo* greiningu.

Í rannsóknum til að finna skammtabil og í lykilrannsóknum á eiturverkunum á fósturvísis-fósturþroska hjá rottum og kaninum olli duvelisib (óbundinn hluti) eingöngu eiturverkunum á fósturvísis-fósturþroska við útsetningu óbundins lyfs í plasma við mörk sem voru >25 föld miðað við 25 mg tvisvar á dag við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum sem samsvarar 4 til 5 faldri heildarplasmaþéttni.

Rannsóknir á frjósemi með duvelisibi voru ekki gerðar. Vefjafræðilegar niðurstöður hjá karl- og kvenrottum sáust eftir endurtekna skammta í rannsóknum á eiturverkunum og náðu til eista (rýrnun þekjuvefjar sáðpípla, minnkuð þyngd, mjúk eistu) og eistalyppa (smáar, sæðisfrumnaekla/sáðleysi) hjá karldýrum og í eggjastökkum (minnkuð þyngd) og legi (rýrnun) hjá kvendýrum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum duvelisibs hafa ekki verið gerðar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Kísilkvoða

Krospóvidon

Magnesíumsterat

Örkristallaður sellulósi

Hylkisskel

Gelatín

Títandíoxíð (E 171)

Rautt járnnoxíð (E 172)

Svart prentblek

Gljálakk (shellac glaze)

Svart járnnoxíð (E 172)

Propýlengýkól

Ammoníumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Copiktra 15 mg hörð hylki

4 ár

Copiktra 25 mg hörð hylki

5 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

Copiktra 15 mg hörð hylki

Barnheldar PVC-PE-PCTFE / álþynnur.

Pakkingastærð: 28 daga askja með 56 hylkjum (2 þynnur með 28 hylkjum hvor).

Copiktra 25 mg hörð hylki

Barnheldar PVC-PE-PCTFE / álþynnur.

Pakkingastærð: 28 daga askja með 56 hylkjum (2 þynnur með 28 hylkjum hvor).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. Maí 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Copiktra 15 mg hörð hylki
duvelisib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 15 mg duvelisib (sem einhýdrat)

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 hörð hylki (2 þynnur hver með 28 hylkjum)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í þrúnalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/21/1542/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Copiktra 15 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á HULSTRINU SEM INNIHELDUR ÞYNNUNA

HULSTUR

1. HEITI LYFS

Copiktra 15 mg hörð hylki
duvelisib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 15 mg duvelisib (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

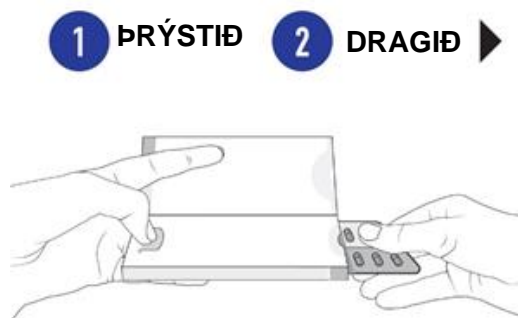
4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

1. Þrýstið og haldið



HVERNIG Á AÐ OPNA

1. Þrýstið gætilega með þumalnögl á hnappinn og haldið honum niðri.
2. Dragið lyfjaspjaldið út.
3. Finnið réttan dag fyrir hylkið á þynnuspjaldinu, þrýstið hylkinu út.
4. Lokið með því að renna þynnuspjaldinu aftur inn í pakkninguna.

2. Dragið út hérna

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Írland

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1542/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Copiktra 15 mg hörð hylki
duvelisib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Secura Bio Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Copiktra 25 mg hörð hylki
duvelisib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 25 mg duvelisib (sem einhýdrat)

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 hörð hylki (2 þynnur hver með 28 hylkjum)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1542/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Copiktra 25 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á HULSTRINU SEM INNIHELDUR ÞYNNUNA

HULSTUR

1. HEITI LYFS

Copiktra 25 mg hörð hylki
duvelisib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 25 mg duvelisib (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

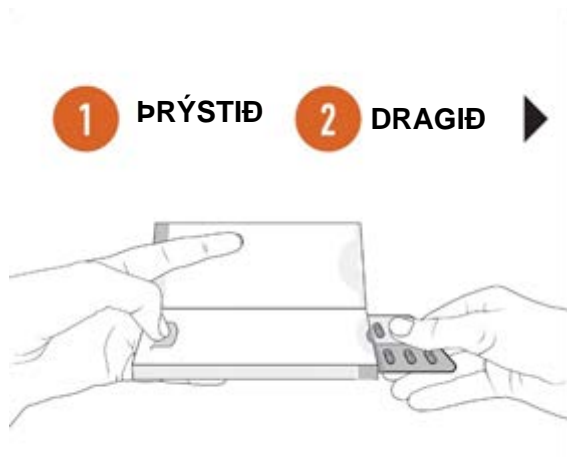
4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

1. Þrýstið og haldið



HVERNIG Á AÐ OPNA

1. Þrýstið gætilega með þumalnögl á hnappinn og haldið honum niðri.
2. Dragið lyfjaspjaldið út.
3. Finnið réttan dag fyrir hylkið á þynnuspjaldinu, þrýstið hylkinu út.
4. Lokið með því að renna þynnuspjaldinu aftur inn í pakkninguna.

2. Dragið út hérna

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1542/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Copiktra 25 mg hörð hylki
duvelisib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Secura Bio Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Copiktra 15 mg hörð hylki
Copiktra 25 mg hörð hylki
duvelisib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Copiktra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Copiktra
3. Hvernig nota á Copiktra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Copiktra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Copiktra og við hverju það er notað

Copiktra er lyf við krabbameini sem inniheldur virka efnið duvelisib. Það verkar á þann hátt að það blokkar áhrif ensíma sem eru nauðsynleg fyrir vöxt og afkomu B-eitilfrumna (tegund hvítra blóðkorna). Þessi ensím eru ofvirk í hvítum blóðkornum við ákveðin krabbamein og með því að blokka ensím getur Copiktra dregið og fækkað krabbameins B-eitilfrumum.

Copiktra er notað við krabbameini í B-eitilfrumum sem kallast

- langvinnt eitilfrumuhvítblæði (eða smáfrumueitilkrabbamein)
- hnútótt eitilfrumukrabbamein.

Við þessa sjúkdóma margfaldast B-eitilfrumur allt of fljótt og lifa of lengi þannig að þær eru allt of margar í blóði eða eitlum. Copiktra er notað hjá sjúklingum sem þegar hafa fengið minnst 2 aðrar meðferðir sem brugðust eða skila ekki lengur árangri.

2. Áður en byrjað er að nota Copiktra

Ekki má nota Copiktra

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn áður en þú tekur Copiktra.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Copiktra er notað,

- ef þú ert með sýkingu. Það þarf að meðhöndla hana áður en þú færð Copiktra.
- ef þú ert með kvilla í þörmum
- ef þú ert með lungnakvilla eða vandamál varðandi öndun

Sýkingar

Sýkingar eru algengar meðan á meðferð með Copiktra stendur og geta orðið alvarlegar og leitt til dauða. Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef þú ert með hita, kuldaþroll eða annað sem bendir til sýkingar meðan á meðferð með Copiktra stendur. Hugsanlega ávísar lækinn öðru lyfi meðan á meðferð með Copiktra stendur til þess að koma í veg fyrir ákveðnar sýkingar.

Niðurgangur eða ristilbólga

Niðurgangur eða ristilbólga er algengt meðan á meðferð með Copiktra stendur og getur orðið alvarlegt og leitt til dauða. Láttu lækinn eða lyfjafræðing tafarlaust vita ef þú ert með nýtilkominn eða versnandi niðurgang, slím eða blóð gengur niður af þér þegar þú hefur hægðir eða ef þú ert með verulega kviðverki. Lækinn ætti að ávísa lyfi vegna niðurgangsins og skoða þig a.m.k. vikulega. Ef þú ert með verulegan niðurgang eða ef lyf við niðurgangi eru árangurslaus getur verið að þú þurfir meðferð með sterum.

Húðviðbrögð

Copiktra getur valdið útbrotum og öðrum húðviðbrögðum sem geta verið alvarleg og geta leitt til dauða. Láttu lækinn eða lyfjafræðing tafarlaust vita ef þú er með nýtilkomin eða versnandi húðútbrot, eða önnur viðbrögð í húð meðan á meðferð með Copiktra stendur m.a.:

- sársaukafull fleiður eða sár á húð, vörum eða í munni
- veruleg útbrot með blöðrum eða húðflögnun
- útbrot með kláða
- útbrot með hita

Lækinn getur þurft að ávísa lyfjum, þar á meðal sterum, vegna húðútbrotanna eða annarra viðbragða í húð.

Lungnabólga

Copiktra getur valdið bólgu í lungum sem getur verið alvarleg og leitt til dauða. Láttu lækinn eða lyfjafræðing tafarlaust vita ef þú ert með nýtilkominn eða versnandi hósta eða öndunarerfiðleika. Lækinn getur rannsakað lungun ef þú ert með öndunarerfiðleika. Lækinn getur meðhöndlað þig með sterum vegna bólgu í lungum sem er ekki vegna sýkingar.

Hækkuð lifrarendím

Copiktra getur valdið óeðlilegum niðurstöðum í blóðprufum sem mæla lifrarstarfsemi. Lækinn rannsakar þig með tilliti til lifrarvandamála meðan á meðferð með Copiktra stendur. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð einhver einkenni lifrarvandamála m.a. gula húð eða gula augnhvítu (gula), kviðverki, mar eða blæðingu af litlu tilefni.

Blóðkornatalning

Fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð) og fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi) getur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá meðferð með Copiktra. Hvort tveggja getur verið alvarlegt. Lækinn gerir blóðkornatalningu reglulega. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð hita eða vísbendingar um sýkingu, ef þú finnur fyrir þreytu eða sundli, eða ef þú ert með höfuðverk.

Ef þú færð einhverja ofangreinda alvarlega aukaverkun meðan á meðferð með Copiktra stendur getur verið að lækinn geri hlé á meðferðinni, breyti skammti Copiktra eða stöðvi meðferð með Copiktra fyrir fullt og allt.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Copiktra

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Copiktra getur haft áhrif á verkun ýmissa annarra lyfja og sum lyf geta haft áhrif á verkun Copiktra.

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur eitthvert eftirtalinna lyfja:

- **alfentanil, fentanyl, metadon, buprenorphin/naloxon**, lyf við verkjum
- **alfuzosin**, lyf við blöðruhálskirtilsstækkun
- **amiodaron, bepridil, disopyramid, lidocain, quinidin**, lyf við hjartasjúkdómum
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin, verapamil**, lyf við háum blóðþrýstingi og hjartasjúkdómum
- **amprenavir, atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir**, lyf við HIV sýkingu
- **aprepitant**, lyf til að koma í veg fyrir uppköst
- **boceprevir, telaprevir**, lyf við lifrabólgu C
- **bosentan**, lyf við lungnaháþrýstingi, lungnasjúkdómur sem veldur öndunarerfiðleikum
- **budesonid, fluticason**, sterar við frjókornaofnæmi og astma, og **salmeterol**, við astma
- **bupiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, lyf við röskunum í taugakerfi
- **carbamazepin, mephenytoin, phenytoin**, lyf sem koma í veg fyrir flog
- **ciclosporin, sirolimus, tacrolimus**, lyf til að koma í veg fyrir líffæraígræðslu
- **ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, nafcillin, telithromycin**, lyf við bakteríusýkingum
- **cisaprid**, lyf við ákveðnum magavandamálum
- **colchicin**, lyf við þvagsýrugigt
- **conivaptan**, lyf við hjartasjúkdómum
- **dabigatran, warfarin**, lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa
- **dasatinib, imatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastin, vincristin**, lyf við krabbameini
- **dihydroergotamin, ergotamin**, lyf við mígrenihöfuðverk
- **fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol**, lyf við sveppasýkingum
- **midazolam, triazolam**, svefnlyf eða lyf við kvíða þegar þau eru notuð til inntöku
- **modafinil**, lyf við óhóflega mikilli syfju
- **hormónagetnaðarvörn til inntöku eða til notkunar í vef**, getnaðarvörn
- **pimozid**, lyf við óeðlilegum hugsunum eða tilfinningum
- **quetiapin**, lyf við geðklofa, geðhvörfum og alvarlegu þunglyndi
- **rifabutin, rifampicin** lyf við bakteríusýkingum m.a. berklum
- **sildenafil, tadalafil**, lyf við risvandamálum og lungnaháþrýstingi, lungnasjúkdómur sem veldur öndunarerfiðleikum
- **statínlyf t.d. atorvastatin, lovastatin, simvastatin**, kólesteróllækkandi lyf
- **jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)**, náttúrulyf við þunglyndi og kvíða
- **trazodon**, lyf við þunglyndi

Copiktra með mat eða drykk

Forðast á að drekka greipaldinsafa. Greipaldinsafi getur haft áhrif á verkun Copiktra.

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Gera á þungunarpróf áður en byrjað er að nota Copiktra.

Forðast á notkun Copiktra á meðgöngu.

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Copiktra stendur skaltu strax láta lækninn vita.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort Copiktra skilst út í brjóstamjól. Ekki á að vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Copiktra stendur og í a.m.k. einn mánuð eftir síðasta skammt.

Getnaðarvarnir

Nota á öruggar getnaðarvarnir sem felur í sér tvær tegundir af öruggri getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. einn mánuð eftir síðasta skammt af Copiktra.

Getnaðarvarnartöflur

Ekki er þekkt hvort Copiktra dragi úr áhrifum getnaðarvarnartaflna. Ef þú tekur getnaðarvarnartöflur meðan á meðferð með Copiktra stendur skaltu einnig nota sæðishindrandi vörn (t.d. smokk). Leitaðu ráða hjá læknum.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Copiktra hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkun véla.

3. Hvernig nota á Copiktra

Notið lyfið alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur af Copiktra er 25 mg til inntöku tvisvar á dag. Lækningin getur þó breytt skammti Copiktra eða sagt þér að hætta töku Copiktra ef þú færð ákveðnar aukaverkanir. Ekki breyta skammtinum eða hætta að taka Copiktra nema tala fyrst við lækningu.

Gleypið Copiktra hylki í heilu lagi.

Hylkin má ekki opna, brjóta, eða tyggja. Þú mátt taka Copiktra með mat eða milli mála. Láttu lækningu eða umönnunaraðila vita ef þú átt í vandræðum með að gleypa hylkin.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of mikið af Copiktra skaltu tafarlaust hafa samband við lækningu eða lyfjafræðing eða fara á næstu bráðamóttöku. Hafðu lyfið og fylgiseðilinn meðferðis svo auðvelt sé að sjá hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að nota Copiktra

Gættu þess að gleyma ekki að taka Copiktra. Ef skammtur af Copiktra gleymist og innan við 6 klst. hafa liðið skaltu taka skammtinn strax, og næsta skammt á venjulegum tíma. Ef skammtur gleymist og meira en 6 klst. hafa liðið, skaltu bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Copiktra

Ekki hætta að taka lyfið nema lækningin segi þér að gera það.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Nokkrar aukaverkanir geta verið alvarlegar.

Leitaðu læknishjálpar tafarlaust ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram:

- Hiti, kuldaþrollur eða annað sem bendir til sýkingar
- Nýtilkominn eða versnandi niðurgangur, hægðir með slími og blóði eða verulegur kviðverkur
- Nýtilkomin eða versnandi húðútbrot eða annað sem bendir til húðviðbragða m.a.
 - sársaukafull fleiður eða sár á húð, vörum eða í munni
 - veruleg útbrot með blöðrum eða húðflögnun
 - útbrot með kláða og/eða hita
- Nýtilkominn eða versnandi hósti eða öndunarerfiðleikar

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum

- Sýkingar í efri og neðri öndunarvegi, lungnasýking (lungnabólga)
- Fækkun ákveðinna hvíttra blóðkorna (daufkyrningafæð)
- Fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- Fækkun frumna í blóði sem stuðla að storknun blóðs (blóðflagnafæð)
- Minnkuð matarlyst
- Höfuðverkur
- Mæði
- Hósti
- Ristilbólga, niðurgangur (vatnskenndar, lausar eða mjúkar hægðir), uppköst, ógleði, kviðverkur
- Hægðatregða
- Húðútbrot, stundum með blöðrum
- Verkur í vöðvum, beinum (stoðkerfisverkur) og liðum
- Hiti
- Þreytu- eða slappleikatilfinning
- Aukið gildi ákveðins próteins í blóði sem mælir starfsemi briss
- Aukið gildi lifrarensíma í blóðprufum

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum

- Sýkingar geta breiðst til mikilvægra líffæra og valdið því að líffærin starfa ekki sem skyldi (sýklasótt)
- Bólga í lungum (millivefslungnabólga sem einkennist af hósta og öndunarerfiðleikum)

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum

- Veruleg og hugsanlega lífshættuleg húðflögnun (húðþekjudrepslos, Stevens-Johnson heilkenni, lyfjaútbrot með fjölgun á hvítum blóðkornum (eósíníklafjöld) og einkennum sem hafa áhrif á allan líkamann)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint [samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig](#), sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Copiktra

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Copiktra inniheldur

- Virka efnið er duvelisib. Hvert hart hylki inniheldur 15 mg eða 25 mg duvelisib (sem einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru:
Innihald hylkis: kísilkvoða, krospóvidon, magnesíumsterat, örkristallaður sellulósi
Hylkisskel: gelatín, títandíoxíð (E 171) rautt járnóxíð (E 172).
Svart prentblek: gljálakk, svart járnóxíð (E 172), propýlengýkól, ammoníumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Copiktra og pakkningastærðir

Copiktra 15 mg hörð hylki

- Ógegnsett bleikt hylki með „duv 15 mg“ prentað á hylkisbol með svörtu bleki
- Pakkningastærð: 28 daga askja með 56 hylkjum (2 þynnur með 28 hylkjum hvor).

Copiktra 25 mg hörð hylki

- Ógegnsett hylki með hvítan eða beinhvítan bol og appelsínugult lok með „duv 25 mg“ prentað á hylkisbol með svörtu bleki
- Pakkningastærð: 28 daga askja með 56 hylkjum (2 þynnur með 28 hylkjum hvor).

Markaðsleyfishafi

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Írland

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.