

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Copiktra 15 mg capsule rigide
Copiktra 25 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Copiktra 15 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 15 mg di duvelisib (come monoidrato)

Copiktra 25 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 25 mg di duvelisib (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Copiktra 15 mg capsule rigide

Capsule rigide di gelatina opache, rosa, misura n. 2, con la scritta "dov 15 mg" in inchiostro nero. Dimensioni: circa 18 mm x 6 mm (lunghezza e diametro).

Copiktra 25 mg capsule rigide

Capsule rigide di gelatina opache, da bianco a biancastro e arancione, misura n. 2, con la scritta "dov 25 mg" in inchiostro nero. Dimensioni: circa 18 mm x 6 mm (lunghezza e diametro).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Copiktra in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da:

- leucemia linfocitica cronica (LLC) recidivante o refrattaria dopo almeno due terapie precedenti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1);
- linfoma follicolare (LF) refrattario ad almeno due terapie sistemiche precedenti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Copiktra deve essere condotto da un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata è di 25 mg di duvelisib due volte al giorno. Un ciclo consiste di 28 giorni. Il trattamento deve essere continuato fino alla progressione della malattia o fino a tossicità inaccettabile.

Dosi ritardate o saltate

Se una dose è stata saltata da meno di 6 ore, si deve consigliare ai pazienti di assumerla immediatamente, mentre la dose successiva deve essere assunta come al solito. Se una dose è stata saltata da più di 6 ore, si deve consigliare ai pazienti di aspettare e di assumere la dose successiva all'ora abituale.

Correzione della dose in caso di uso concomitante con inibitori del CYP3A4

La dose di Copiktra deve essere ridotta a 15 mg due volte al giorno in caso di somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo) [vedere paragrafo 4.5]. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di somministrazione concomitante con inibitori moderati del CYP3A4 (ad es. fluconazolo), ma le potenziali reazioni avverse di duvelisib devono essere monitorate attentamente.

Correzioni della dose a causa di reazioni avverse

Le tossicità devono essere gestite come da 1 con riduzione della dose, sospensione del trattamento o interruzione di Copiktra.

Tabella 1. Correzioni della dose di Copiktra e gestione della tossicità

Tossicità	Grado della reazione avversa	Gestione raccomandata
Reazioni avverse non ematologiche		
Infezioni	Infezione di grado 3 o superiore	<ul style="list-style-type: none">• Sospendere Copiktra fino a risoluzione• Riprendere alla stessa dose o a una dose ridotta (25 mg o 15 mg due volte al giorno)
	Infezione clinica da CMV o viremia (PCR o test antigenico positivi)	<ul style="list-style-type: none">• Sospendere Copiktra fino a risoluzione• Riprendere con la stessa dose o con una dose ridotta (25 mg o 15 mg due volte al giorno)• Se Copiktra viene ripreso, monitorare almeno mensilmente i pazienti per la riattivazione del CMV (mediante PCR o test antigenico). Negli studi clinici su iLNH, LF (IPI-145-06) e LLC/LPL (IPI-145-07) i risultati della ripresa alla stessa dose o a dose ridotta sono paragonabili
	PJP	<ul style="list-style-type: none">• In caso di sospetta PJP, sospendere Copiktra fino alla valutazione• In caso di PJP confermata, interrompere Copiktra
Diarrea o colite non infettive	Diarrea lieve/moderata (grado 1-2, fino a 6 scariche al giorno rispetto al basale) e rispondente agli agenti antidiarroici OPPURE Colite asintomatica (grado 1)	<ul style="list-style-type: none">• Nessuna correzione della dose• Iniziare una terapia di supporto con agenti antidiarroici ove necessario• Monitorare almeno settimanalmente fino a risoluzione

Tossicità	Grado della reazione avversa	Gestione raccomandata
	Diarrea lieve/moderata (grado 1-2, fino a 6 scariche al giorno rispetto al basale) e non rispondente agli agenti antidiarroici	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere Copiktra fino a risoluzione • Iniziare una terapia di supporto con steroidi ad azione enterica (ad es. budesonide) • Monitorare almeno settimanalmente fino a risoluzione • Riprendere a una dose ridotta (15 mg due volte al giorno)
	Dolore addominale, feci con muco o sangue, cambiamento delle abitudini intestinali, segni peritoneali	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere Copiktra fino a risoluzione • Iniziare una terapia di supporto con steroidi ad azione enterica (ad es. budesonide) o steroidi sistemici • Monitorare almeno settimanalmente fino a risoluzione • Riprendere a una dose ridotta (15 mg due volte al giorno)
	OPPURE Diarrea severa (grado 3, > 6 scariche al giorno rispetto al basale)	<ul style="list-style-type: none"> • In caso di diarrea ricorrente di grado 3 o di colite ricorrente di qualsiasi grado, interrompere Copiktra
	Pericolosa per la vita	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere Copiktra
Reazioni cutanee	Grado 1-2	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuna correzione della dose • Iniziare una terapia di supporto con emollienti, antistaminici (per il prurito) o steroidi topici • Monitorare attentamente
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere Copiktra fino a risoluzione • Riesaminare tutti i medicinali concomitanti e sospendere quelli che possono contribuire all'evento • Iniziare una terapia di supporto con steroidi (topici o sistemici) e antistaminici per il prurito • Monitorare almeno settimanalmente fino a risoluzione • Riprendere a dose ridotta (15 mg due volte al giorno) • Se la reazione cutanea severa non migliora, peggiora o si ripete, interrompere Copiktra
	Pericolose per la vita	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere Copiktra
	SJS, NET, DRESS (qualsiasi grado)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere Copiktra per qualsiasi grado
Polmonite senza sospetta causa infettiva	Polmonite sintomatica moderata (grado 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere Copiktra • Trattare con terapia steroidea sistemica • Se la polmonite ritorna al grado 0 o 1, Copiktra può essere ripreso a dose ridotta (15 mg due volte al giorno) • Se la polmonite non infettiva si ripresenta o se il paziente non risponde alla terapia steroidea, interrompere Copiktra
	Polmonite severa (grado 3) o pericolosa per la vita	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere Copiktra • Trattare con terapia steroidea sistemica

Tossicità	Grado della reazione avversa	Gestione raccomandata
Aumento dei valori di ALT/AST	Da 3 a 5 volte il limite superiore dei valori normali (ULN) (grado 2)	<ul style="list-style-type: none"> Mantenere la dose di Copiktra Monitorare almeno settimanalmente fino al ritorno a < 3 volte ULN
	da > 5 a 20 volte l'ULN (grado 3)	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere Copiktra e monitorare almeno settimanalmente fino al ritorno a < 3 volte l'ULN Riprendere Copiktra alla stessa dose (25 mg due volte al giorno) per la prima occorrenza o a una dose ridotta (15 mg due volte al giorno) per le occorrenze successive
	> 20 volte l'ULN (grado 4)	<ul style="list-style-type: none"> Interrompere Copiktra
Reazioni avverse ematologiche		
Neutropenia	Conta assoluta dei neutrofili (ANC) da 0,5 a $1,0 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> Mantenere la dose di Copiktra Monitorare l'ANC almeno settimanalmente
	ANC inferiore a $0,5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere Copiktra Monitorare l'ANC fino al raggiungimento di un valore superiore a $0,5 \times 10^9/L$ Riprendere Copiktra alla stessa dose (25 mg due volte al giorno) per la prima occorrenza o a una dose ridotta (15 mg due volte al giorno) per le occorrenze successive
Trombocitopenia	Conta delle piastrine da 25 a $< 50 \times 10^9/L$ (grado 3) con sanguinamento di grado 1	<ul style="list-style-type: none"> Nessuna correzione della dose Monitorare la conta delle piastrine almeno settimanalmente
	Conta delle piastrine da 25 a $< 50 \times 10^9/L$ (grado 3) con sanguinamento di grado 2 o Conta delle piastrine $< 25 \times 10^9/L$ (grado 4)	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere Copiktra Monitorare la conta delle piastrine fino al raggiungimento di un valore $\geq 25 \times 10^9/L$ e alla risoluzione del sanguinamento (se applicabile) Riprendere Copiktra alla stessa dose (25 mg due volte al giorno) per la prima occorrenza o a una dose ridotta (15 mg due volte al giorno) per le occorrenze successive

Abbreviazioni: ALT = alanina aminotransferasi; ANC = conta assoluta dei neutrofili; AST = aspartato aminotransferasi; CMV = citomegalovirus; DRESS = eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici; PCR = reazione a catena della polimerasi; PJP = polmonite da Pneumocystis jirovecii; SJS = sindrome di Stevens-Johnson; NET = necrolisi epidermica tossica; ULN = limite superiore dei valori normali

NB: le dosi sospese per > 42 giorni a causa di tossicità correlata al trattamento comporteranno l'interruzione permanente del trattamento

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento specifico della dose per i pazienti anziani (di età ≥ 65 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Non sono disponibili dati per la compromissione renale severa e allo stadio terminale con o senza dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale per i pazienti con compromissione epatica Child Pugh di classe A, B e C (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di duvelisib nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non esiste un uso specifico di duvelisib nella popolazione pediatrica per l'indicazione LLC e LF.

Modo di somministrazione

Copiktra è per uso orale e può essere assunto a stomaco pieno o a digiuno. Le capsule devono essere deglutite intere. Si devono avvertire i pazienti di non aprire, rompere o masticare le capsule.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generale

La sicurezza e l'efficacia di duvelisib dopo l'uso di idelalisib non sono state stabilite.

Infezioni

In pazienti che assumevano duvelisib si sono verificate infezioni gravi, anche letali. Le infezioni gravi più comuni sono state polmonite, sepsi e infezioni delle vie respiratorie inferiori. Il tempo mediano per l'insorgenza di un'infezione di qualsiasi grado è stato di 3 mesi e il 75 % dei casi si è verificato entro 6 mesi (vedere paragrafo 4.8).

Qualsiasi infezione deve essere trattata prima dell'inizio della terapia con duvelisib. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di infezioni, compresi segni e sintomi respiratori, per tutta la durata del trattamento. Si devono avvertire i pazienti di riferire prontamente qualsiasi insorgenza o peggioramento di infezioni (vedere 1 per la gestione).

In pazienti che assumevano duvelisib si sono verificate polmoniti da *Pneumocystis jirovecii* gravi, anche letali. La profilassi per la PJP deve, quindi, essere somministrata a tutti i pazienti (vedere 1). In pazienti che assumevano duvelisib si è verificata la riattivazione/nuova infezione da CMV. Durante il trattamento deve essere presa in considerazione una profilassi antivirale per prevenire l'infezione da CMV, inclusa la riattivazione del CMV (vedere 1).

Profilassi raccomandata

Qualsiasi infezione deve essere trattata prima dell'inizio della terapia con duvelisib. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di infezioni, compresi segni e sintomi respiratori, per tutta la durata del trattamento. Si devono avvertire i pazienti di riferire prontamente qualsiasi insorgenza o peggioramento di infezioni (vedere 1 per la gestione).

Durante il trattamento con duvelisib deve essere fornita la profilassi per la PJP. Dopo il completamento del trattamento con duvelisib, la profilassi per la PJP deve essere continuata fino a quando la conta assoluta delle cellule T CD4+ è superiore a 200 cellule/ μ L.

Duvelisib deve essere sospeso nei pazienti con sospetta PJP di qualsiasi grado e interrotto se la PJP è confermata.

Durante il trattamento con duvelisib deve essere presa in considerazione la profilassi antivirale per prevenire l'infezione da CVM o la sua riattivazione.

Diarrea o colite

In pazienti che assumevano duvelisib si sono verificate diarrea o coliti gravi, anche letali. Il tempo mediano per l'insorgenza di diarrea o colite di qualsiasi grado è stato di 4 mesi e il 75 % dei casi si è verificato entro 8 mesi. La durata mediana dell'evento è stata di 0,5 mesi. Si devono avvertire i pazienti di riferire qualsiasi insorgenza o peggioramento di diarrea (vedere 1 per la gestione) (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni cutanee

In pazienti che assumevano duvelisib si sono verificate reazioni cutanee gravi, anche letali. I casi letali comprendevano eruzione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e necrosi epidermica tossica (NET). Il tempo mediano per l'insorgenza di una reazione cutanea di qualsiasi grado è stato di 3 mesi e la durata mediana dell'evento è stata di 1 mese (vedere paragrafo 4.8).

Le caratteristiche di presentazione degli eventi cutanei gravi sono state descritte principalmente come pruriginose, eritematose o maculo-papulari. Caratteristiche di presentazione meno comuni includono esantema, desquamazione, eritroderma, esfoliazione della pelle, necrosi dei cheratinociti ed eruzione papulare. Si devono avvertire i pazienti di riferire qualsiasi insorgenza o peggioramento di reazioni cutanee (vedere 1 per la gestione). Tutti i medicinali concomitanti devono essere riesaminati e tutti i medicinali che potenzialmente contribuiscono all'evento devono essere interrotti.

Polmoniti

In pazienti che assumevano duvelisib si sono verificate polmoniti gravi, anche letali, senza una causa infettiva apparente. Il tempo mediano per l'insorgenza di polmoniti di qualsiasi grado è stato di 4 mesi e il 75 % dei casi si è verificato entro 9 mesi (vedere paragrafo 4.8). La durata mediana dell'evento è stata di 1 mese e il 75 % dei casi si è risolto entro 2 mesi (vedere 1 per la gestione).

Epatotossicità

In pazienti che assumevano duvelisib si è verificato un innalzamento dei valori di ALT e/o AST di grado 3 e 4. Il 2 % dei pazienti ha riportato sia valori di ALT o AST superiori di 3 volte l'ULN che bilirubina totale superiore di 2 volte l'ULN. Il tempo mediano per l'insorgenza di un innalzamento delle transaminasi di qualsiasi grado è stato di 2 mesi e la durata mediana dell'evento è stata di 1 mese. La funzione epatica deve essere monitorata durante il trattamento con duvelisib, soprattutto durante i primi tre mesi di terapia, su base mensile. Questo orientamento si applica ai pazienti che riportano solo un innalzamento di ALT e AST.

Neutropenia

In pazienti che assumevano duvelisib si è verificata neutropenia di grado 3 o 4. Il tempo mediano per l'insorgenza di neutropenia di grado ≥ 3 è stato di 2 mesi e il 75 % dei casi si è verificato entro 4 mesi. La conta dei neutrofili deve essere monitorata almeno ogni 2 settimane per i primi 2 mesi di duvelisib.

Induttori del CYP3A4

L'esposizione a duvelisib può essere ridotta se somministrato in concomitanza con forti induttori del CYP3A4. Poiché una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di duvelisib può comportare una diminuzione dell'efficacia, bisogna evitare la somministrazione concomitante di duvelisib con forti induttori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Substrati del CYP3A

Duvelisib e il suo principale metabolita, IPI-656, sono forti inibitori del CYP3A4. Pertanto, duvelisib ha il potenziale di interagire con i medicinali che sono metabolizzati dal CYP3A, il che può comportare un aumento delle concentrazioni sieriche di questi ultimi (vedere paragrafo 4.5). Quando

duvelisib viene somministrato in concomitanza con altri medicinali, bisogna consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) dell'altro medicinale per le raccomandazioni relative alla somministrazione concomitante con gli inibitori del CYP3A4. Bisogna evitare il trattamento concomitante di duvelisib con substrati sensibili del CYP3A e, se possibile, devono essere utilizzati medicinali alternativi meno sensibili all'inibizione del CYP3A4.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di duvelisib

Induttori forti e moderati del CYP3A4

La somministrazione concomitante di 600 mg una volta al giorno di rifampicina, un forte induttore del CYP3A4, per 7 giorni con una dose orale singola di 25 mg di duvelisib in adulti sani (N = 13) ha diminuito la C_{max} di duvelisib del 66 % e l'AUC dell'82 %. La somministrazione concomitante con un forte induttore del CYP3A4 diminuisce l'area sotto la curva (AUC) di duvelisib (vedere paragrafo 5.2), il che può ridurre l'efficacia. La somministrazione concomitante di duvelisib con forti induttori del CYP3A4 (ad es. apalutamide, carbamazepina, enzalutamide, mitotano, fenitoina, rifampicina, iperico) deve essere evitata.

La somministrazione concomitante di 200 mg due volte al giorno di etravirina, un induttore moderato del CYP3A4, per 10 giorni con una dose orale singola di 25 mg di duvelisib in adulti sani (N = 20) ha diminuito la C_{max} di duvelisib del 16 % e l'AUC del 35 %. La somministrazione concomitante di duvelisib con induttori moderati del CYP3A4 diminuisce l'AUC di duvelisib di un valore inferiore a 1,5 volte e non è raccomandata la riduzione della dose. Esempi di induttori moderati del CYP3A4 sono bosentan, efavirenz, etravirina, fenobarbitale, primidone. Qualora si renda necessario il ricorso a un induttore moderato del CYP3A4, il paziente deve essere monitorato attentamente per una potenziale mancanza di efficacia. Esempi: bosentan, efavirenz, etravirina, fenobarbitale, primidone.

Inibitori forti e moderati del CYP3A4

La somministrazione concomitante di un forte inibitore del CYP3A4, ketoconazolo (a 200 mg due volte al giorno (BID) per 5 giorni), con una dose orale singola di 10 mg di duvelisib in adulti sani (N = 16) ha aumentato la C_{max} di duvelisib di 1,7 volte e l'AUC di 4 volte. A causa dell'autoinibizione del CYP3A4 dipendente dal tempo, la suscettibilità di duvelisib agli inibitori moderati e forti del CYP3A4 è diminuita allo stato stazionario. Sulla base del modello e della simulazione farmacocinetici su base fisiologica (PBPK), si stima che l'aumento dell'esposizione a duvelisib sia di ~ 1,6 volte allo stato stazionario nei pazienti affetti da cancro se usato in concomitanza con forti inibitori del CYP3A4 come ketoconazolo e itraconazolo.

La dose di duvelisib deve essere ridotta a 15 mg due volte al giorno quando è somministrata in concomitanza con un forte inibitore del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.2) (ad es. ketoconazolo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazolo, nefazodon, cobicistat, voriconazolo e posaconazolo, nonché succo di pompelmo).

Il modello e la simulazione PBPK non hanno stimato alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione a duvelisib da parte degli inibitori moderati del CYP3A4 utilizzati in concomitanza. La riduzione della dose di duvelisib non è necessaria in caso di somministrazione in concomitanza con inibitori moderati del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.2) (ad es. aprepitant, ciprofloxacina, conivaptan, crizotinib, ciclosporina, diltiazem, dronedarone, eritromicina, fluconazolo, fluvoxamina, imatinib, tofisopam, verapamil).

Effetto di duvelisib sulla farmacocinetica di altri medicinali

Substrati del CYP3A4

La somministrazione concomitante di duvelisib 25 mg due volte al giorno per 5 giorni con una dose singola per via orale di 2 mg di midazolam, un substrato sensibile del CYP3A4, in adulti sani (N = 14), ha aumentato l'AUC di midazolam di 4,3 volte e la C_{max} di 2,2 volte. Le simulazioni PBPK in pazienti oncologici allo stato stazionario hanno dimostrato che la C_{max} e l'AUC di midazolam

aumenterebbero rispettivamente di circa 2,5 volte e ≥ 5 volte. La somministrazione concomitante di midazolam con duvelisib deve essere evitata.

Duvelisib e il suo principale metabolita, IPI-656, sono forti inibitori del CYP3A4. Va presa in considerazione la riduzione della dose di substrato del CYP3A4 in caso di somministrazione concomitante con duvelisib, soprattutto per i medicinali con indice terapeutico ristretto. I pazienti devono essere monitorati per segni di tossicità del substrato sensibile del CYP3A4 somministrato in concomitanza. Esempi di substrati sensibili comprendono: alfentanil, avanafil, buspirone, conivaptan, darifenacina, darunavir, ebastina, everolimus, ibrutinib, lomitapide, lovastatina, midazolam, naloxegol, nisoldipina, saquinavir, simvastatina, sirolimus, tacrolimus, tipranavir, triazolam, vardenafil, budesonide, dasatinib, dronedarone, eletriptano, eplerenone, felodipina, indinavir, lurasidone, maraviroc, quetiapina, sildenafil, ticagrelor, tolvaptan. Esempi di substrati moderatamente sensibili comprendono: alprazolam, aprepitant, atorvastatina, colchicina, eliglustat, pimozide, rilpivirina, rivaroxaban, tadalafil. L'elenco non è esaustivo ed è da intendersi solo come guida. Bisogna consultare l'RCP dell'altro prodotto per le raccomandazioni relative alla somministrazione concomitante con gli inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.4).

Contraccettivi ormonali

Non è noto se duvelisib riduca l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Pertanto, alle donne che utilizzano contraccettivi ormonali si deve consigliare di aggiungere un metodo di barriera come seconda forma di contraccezione (vedere paragrafo 4.6).

Inibitori della pompa protonica

L'analisi farmacocinetica di popolazione (PopPK) ha dimostrato che gli inibitori della pompa protonica (IPP) non influenzano l'esposizione a COPIKTRA. Gli IPP possono essere somministrati in concomitanza con duvelisib.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di duvelisib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva a esposizioni clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Copiktra durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se duvelisib e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Copiktra e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di duvelisib sulla fertilità. Sono stati osservati effetti sui testicoli nei ratti, ma non nelle scimmie.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Copiktra non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate (incidenza $\geq 20\%$) sono diarrea o colite, neutropenia, eruzione cutanea, stanchezza, piressia, tosse, nausea, infezione delle vie respiratorie superiori, polmonite, dolore muscoloscheletrico e anemia.

Le reazioni avverse gravi più frequentemente segnalate sono state polmonite, colite e diarrea.

Tabella delle reazioni avverse

Nella 2 sono riportate le reazioni avverse segnalate con duvelisib secondo la classificazione per sistemi e organi e la relativa frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2. Reazioni avverse al farmaco segnalate in pazienti con tumori maligni ematologici che assumono duvelisib (N = 442)

Classificazione per sistemi e organi / termine preferito o reazione avversa	Tutti i gradi	Grado 3 o superiore
Infezioni e infestazioni		
Infezione delle vie respiratorie inferiori ¹	Molto comune	Comune
Sepsi	Comune	Comune
Infezione delle vie respiratorie superiori ¹	Molto comune	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Neutropenia ¹	Molto comune	Molto comune
Anemia ¹	Molto comune	Molto comune
Trombocitopenia ¹	Molto comune	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Appetito ridotto	Molto comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso		
Cefalea ¹	Molto comune	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Dispnea ¹	Molto comune	Comune
Polmonite ²	Comune	Comune
Tosse ¹	Molto comune	Non comune
Patologie gastrointestinali		
Diarrea/Colite ³	Molto comune	Molto comune
Nausea ¹	Molto comune	Non comune
Vomito	Molto comune	Comune
Dolore addominale ¹	Molto comune	Comune
Stipsi	Molto comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Eruzione cutanea ⁴	Molto comune	Comune
Prurito ¹	Comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Dolore muscoloscheletrico ¹	Molto comune	Comune
Artralgia	Molto comune	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Piressia	Molto comune	Comune
Stanchezza ¹	Molto comune	Comune
Esami diagnostici		
Lipasi aumentata	Comune	Comune

Classificazione per sistemi e organi / termine preferito o reazione avversa	Tutti i gradi	Grado 3 o superiore
Transaminasi aumentate ⁵	Molto comune	Comune

¹ Termine raggruppato per reazioni con più termini preferiti

² Polmonite comprende i termini preferiti polmonite, malattia polmonare interstiziale, infiltrazione polmonare

³ Diarrea o colite comprende i termini preferiti: colite, enterocolite, colite microscopica, colite ulcerativa, diarrea, diarrea emorragica

⁴ Eruzione cutanea comprende i termini preferiti dermatite (inclusa allergica, esfoliativa, perivascolare), eritema (incluso multiforme), eruzione cutanea (inclusa esfoliativa, eritematosa, follicolare, generalizzata, maculare e papulare, pruriginosa, pustolosa), necrolisi epidermica tossica ed eruzione cutanea tossica, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, eruzione da farmaci, sindrome di Stevens-Johnson

⁵ Transaminasi aumentate comprende i termini preferiti: alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, transaminasi aumentate, ipertransaminasemia, traumatismo epatocellulare, epatotossicità

NB: le dosi sospese per > 42 giorni a causa di tossicità correlata al trattamento comporteranno l'interruzione permanente del trattamento

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni

Le infezioni gravi più comuni sono state polmonite, sepsi e infezioni delle vie respiratorie inferiori. Il tempo mediano di insorgenza di infezioni di qualsiasi grado è stato di 3 mesi (intervallo: da 1 giorno a 32 mesi) e il 75 % dei casi si è verificato entro 6 mesi. Le infezioni devono essere trattate prima dell'inizio della terapia con duvelisib. Si devono avvertire i pazienti di riferire qualsiasi insorgenza o peggioramento di segni e sintomi di infezione.

Per la gestione delle infezioni vedere i paragrafi 4.2 (1) e 4.4.

Diarrea e colite

Il tempo mediano per l'insorgenza di diarrea o colite di qualsiasi grado è stato di 4 mesi (intervallo: da 1 giorno a 33 mesi) e il 75 % dei casi si è verificato entro 8 mesi. La durata mediana dell'evento è stata di 0,5 mesi (intervallo: da 1 giorno a 29 mesi; 75° percentile: 1 mese). Si devono avvertire i pazienti di riferire qualsiasi insorgenza o peggioramento di diarrea.

Polmonite non infettiva

Il tempo mediano di insorgenza di polmoniti di qualsiasi grado è stato di 4 mesi (intervallo: da 9 giorni a 27 mesi) e il 75 % dei casi si è verificato entro 9 mesi. La durata mediana dell'evento è stata di 1 mese e il 75 % dei casi si è risolto entro 2 mesi.

Nei pazienti che presentano insorgenza o progressione di segni e sintomi polmonari come tosse, dispnea, ipossia, infiltrati interstiziali all'esame radiologico o un calo di oltre il 5 % della saturazione di ossigeno, duvelisib deve essere sospeso e deve essere valutata l'eziologia dei sintomi. Se la polmonite è infettiva, i pazienti possono riprendere la terapia con duvelisib alla dose precedente una volta che l'infezione, i segni e i sintomi polmonari si risolvono.

Reazioni cutanee severe

Il tempo mediano di insorgenza di reazioni cutanee di qualsiasi grado è stato di 3 mesi (intervallo: da 1 giorno a 29 mesi; 75° percentile: 6 mesi), con una durata mediana dell'evento di 1 mese (intervallo: da 1 giorno a 37 mesi; 75° percentile: 2 mesi). Le reazioni cutanee severe includono eruzione cutanea, sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (NET) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per eventuali segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8). In caso di sovradosaggio, devono essere fornite misure generali di supporto e trattamento. Il paziente deve essere monitorato per segni e sintomi, parametri di laboratorio e segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K), codice ATC: L01EM04

Meccanismo d'azione

Duvelisib è un doppio inibitore della fosfatidilinositolo-3-chinasi p110 δ (PI3K- δ) e PI3K- γ . L'inibizione di PI3K- δ riduce direttamente la proliferazione e la sopravvivenza delle linee di cellule B maligne e delle cellule tumorali primarie della LLC, mentre l'inibizione di PI3K- γ riduce l'attività delle cellule T CD4+ e dei macrofagi nel microambiente tumorale a sostegno delle cellule B maligne. A 25 mg due volte al giorno, i livelli plasmatici di duvelisib possono non essere sufficientemente elevati da causare un'inibizione sostenuta di PI3K- γ e il contributo dell'inibizione di PI3K- γ all'efficacia potrebbe essere limitato.

Elettrofisiologia del cuore

L'effetto di più dosi di duvelisib 25 e 75 mg due volte al giorno sull'intervallo QT corretto (QTc) è stato valutato in pazienti con tumori maligni ematologici precedentemente trattati. Non sono stati osservati aumenti di > 20 ms dell'intervallo QTc.

Efficacia clinica in leucemia linfocitica cronica (LLC)/linfoma a piccoli linfociti (SLL) recidivanti o refrattari

IPI-145-07

Uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto (Studio IPI-145-07) ha confrontato duvelisib con ofatumumab in 319 pazienti adulti con LLC (N = 312) o SLL (N = 7) dopo almeno una terapia precedente. I pazienti non erano idonei al trattamento con un regime analogo a base di purine (secondo le linee guida del National Comprehensive Cancer Network o della European Society for Medical Oncology), compresa la recidiva \leq 36 mesi da un regime chemioimmunoterapico a base di purine o la recidiva \leq 24 mesi da un regime di monoterapia a base di purine. I pazienti che avevano assunto precedentemente inibitori BTK o PI3K sono stati esclusi dallo studio. Nessuno dei pazienti arruolati aveva ricevuto una terapia precedente con inibitori di BCL-2.

Lo studio ha randomizzato i pazienti con un rapporto 1:1 all'assunzione di duvelisib 25 mg due volte al giorno fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile, oppure di ofatumumab per 7 cicli. Ofatumumab è stato somministrato per via endovenosa a una dose iniziale di 300 mg, seguita una settimana dopo da 2000 mg una volta alla settimana per 7 dosi, poi 2000 mg una volta ogni 4 settimane per 4 dosi aggiuntive. Il trattamento con ofatumumab oltre i 7 cicli non era permesso e a nessun paziente sono stati somministrati più di 7 cicli di ofatumumab.

Nella popolazione complessiva dello studio (160 randomizzati a duvelisib, 159 a ofatumumab), l'età mediana dei pazienti era di 69 anni (intervallo: da 39 a 90 anni) e il 68 % dei pazienti aveva più di 65 anni, il 60 % era di sesso maschile e il 92 % aveva un performance status secondo la scala ECOG di 0 o 1. Il 61 % dei pazienti aveva uno stadio Rai \geq I e il 39 % aveva uno stadio Binet \geq B. La percentuale di pazienti con IGHV non mutato (catena pesante Ig V-111) era del 71 %. Il trentotto per cento (38 %) era stato sottoposto a 1 linea precedente di terapia e il 62 % era stato sottoposto a 2 o più linee precedenti. Il novantaquattro per cento (94 %) dei pazienti era stato sottoposto a una terapia precedente con farmaci alchilanti, di cui il 38 % con bendamustina; l'80 % dei pazienti era stato

sottoposto a una terapia precedente con rituximab. Il 60 % nel braccio duvelisib e il 71 % nel braccio ofatumumab erano stati sottoposti a una terapia precedente con analoghi delle purine (ma non erano refrattari secondo la definizione di IwCLL). Al basale, il 46 % dei pazienti aveva almeno un tumore ≥ 5 cm, il 24 % dei pazienti aveva una delezione 17p documentata, il 32 % dei pazienti aveva una delezione 17p e/o una mutazione di *TP53* documentata e il 23 % aveva una delezione 11q documentata. Il tempo mediano dalla diagnosi iniziale era di 7 anni (intervallo: da 0,3 anni a 34,7 anni). Il tempo mediano dalla diagnosi più recente di recidiva/refrattarietà era di 2,4 mesi (intervallo: da 0,2 a 80,2 mesi). Il tempo mediano dalla terapia sistemica più recente era di 19,5 mesi (intervallo: da 0,5 a 148,8 mesi).

Durante il trattamento randomizzato, la durata mediana dell'esposizione a duvelisib è stata di 12 mesi (intervallo: da 0,2 a 37): al 72 % dei pazienti duvelisib è stato somministrato per almeno 6 mesi e al 49 % è stato somministrato per almeno 12 mesi. La durata mediana dell'esposizione a ofatumumab è stata di 5 mesi (intervallo: da < 0,1 a 6).

L'approvazione di Copiktra si basa sull'analisi dell'efficacia e della sicurezza dei pazienti con almeno 2 linee di terapia precedenti, dove il rapporto beneficio/rischio è apparso maggiore in questa popolazione che aveva ricevuto un trattamento precedente più pesante rispetto alla popolazione complessiva dello studio.

In questo sottogruppo di pazienti con almeno 2 linee di terapia precedenti (95 randomizzati a duvelisib, 101 a ofatumumab), l'età mediana era di 69 anni (intervallo: da 40 a 90 anni) e il 70% dei pazienti aveva più di 65 anni, il 59 % era di sesso maschile e l'88 % aveva un performance status secondo la scala ECOG di 0 o 1. Il 62 % dei pazienti aveva uno stadio Rai $\geq I$ e il 38 % aveva uno stadio Binet $\geq B$. La percentuale di pazienti con IGHV non mutato (catena pesante Ig V-111) era del 69 %. Il quarantasei per cento (46 %) era stato sottoposto a 2 linee precedenti di terapia e il 54 % era stato sottoposto a 3 o più linee precedenti. Il novantasei per cento (96 %) dei pazienti era stato sottoposto a una terapia precedente con agenti alchilanti, di cui il 51 % con bendamustina; l'86 % dei pazienti era stato sottoposto a una terapia precedente con rituximab. Il 70 % nel braccio duvelisib e il 77 % nel braccio ofatumumab erano stati sottoposti a una terapia precedente con analoghi delle purine (ma non erano refrattari secondo la definizione di IwCLL). Al basale, il 52 % dei pazienti aveva almeno un tumore ≥ 5 cm, il 22 % dei pazienti aveva una delezione 17p documentata, il 31 % dei pazienti aveva una delezione 17p e/o una mutazione di *TP53* documentata e il 27 % aveva una delezione 11q documentata. Il tempo mediano dalla diagnosi iniziale era di 8 anni (intervallo: da 0,9 anni a 34,7 anni). Il tempo mediano dalla diagnosi più recente di recidiva/refrattarietà era di 2,6 mesi (intervallo: da 0,2 a 69 mesi). Il tempo mediano dalla terapia sistemica più recente era di 15,5 mesi (intervallo: da 0,5 a 107,2 mesi).

Durante il trattamento randomizzato, la durata mediana dell'esposizione a duvelisib è stata di 13 mesi (intervallo: da 0,2 a 37): all'80 % dei pazienti duvelisib è stato somministrato per almeno 6 mesi e al 52 % è stato somministrato per almeno 12 mesi. La durata mediana dell'esposizione a ofatumumab è stata di 5 mesi (intervallo: da < 0,1 a 6).

L'efficacia si basava sull'endpoint primario della sopravvivenza libera da progressione (PFS) come valutato da un comitato di revisione indipendente (IRC). I pazienti di entrambi i bracci dovevano continuare a essere seguiti per la progressione della malattia dopo l'interruzione del trattamento randomizzato fino all'inizio della successiva terapia antitumorale. Altre misure dell'efficacia includevano il tasso di risposta complessiva. Gli endpoint di efficacia del tasso di risposta complessiva e della sopravvivenza complessiva sono stati designati come endpoint chiave di efficacia secondaria e dovevano essere testati in sequenza solo se l'endpoint primario della PFS era significativo.

I risultati sono presentati nella Tabella 3 e nella Figura 1 per il sottogruppo di pazienti con almeno due terapie precedenti.

Tabella 3. Efficacia nella LLC dopo almeno due terapie precedenti (IPI-145-07)

Risultato	Duvelisib N = 95	Ofatumumab N = 101
PFS secondo l'IRC		
PFS mediana (95 % IC), mesi ^a	16,4 (12,0; 20,5)	9,1 (7,9; 10,7)
Rapporto di rischio (95 % IC), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,4 (0,27; 0,59)	
Valore p	< 0,0001	
Tasso di risposta secondo l'IRC		
ORR, n (%) ^c (95 % IC)	75 (78,9) (70,7; 87,1)	39 (38,6) (29,1; 48,1)
RC, n (%)	0	0
RP, n (%)	75 (78,9)	39 (38,6)
Valore p	< 0,0001	
Sopravvivenza complessiva (OS)^d		
OS mediana (95 % IC), mesi ^a	45,2 (35,9; 59,7)	46,9 (33,3; 75,0)
Rapporto di rischio (95 % IC), ^b Duvelisib/ofatumumab	1,1 (0,7; 1,6)	
Valore p	0,6065	

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; RC = risposta completa; IRC = comitato di revisione indipendente; PFS = sopravvivenza libera da progressione; RP = risposta parziale;

^a Stima di Kaplan-Meier

^b Modello di rischio proporzionale di Cox stratificato utilizzando gli strati di randomizzazione utilizzati per la randomizzazione

^c Criteri di risposta IWCLL o IWG rivisti, con modifica per la linfocitosi correlata al trattamento

^d L'analisi della OS include i dati dei soggetti che hanno ricevuto ofatumumab nello studio e successivamente hanno ricevuto duvelisib in uno studio di estensione, sulla base dell'analisi intention-to-treat. I soggetti di entrambi i bracci hanno continuato a essere seguiti per la OS dopo l'interruzione del trattamento randomizzato, indipendentemente dalle terapie successive a cui sono stati sottoposti. La OS è stata aggiornata in base all'analisi finale, condotta quando tutti i pazienti erano usciti dallo studio.

Tabella 4. Sintesi della PFS e dei tassi di risposta nei sottogruppi di terapia, in pazienti con almeno due terapie precedenti – (IPI-145-07)

Risultato per IRC	Duvelisib	Ofatumumab
Delezione 17p/mutazione di TP53	N = 29	N = 30
PFS mediana (95 % IC), mesi ^a	12,8 (8,9; 22,1)	8,7 (5,3; 12,6)
Rapporto di rischio (95 % IC), ^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)
Età ≥ 65	N = 68	N = 69
PFS mediana (95 % IC), mesi ^a	16,4 (10,4; 24,0)	9,2 (8,7; 10,8)
Rapporto di rischio (95 % IC), ^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)
IGHV non mutato	N = 65	N = 70
PFS mediana (95 % IC), mesi ^a	17,4 (12,0; 24,0)	9,0 (7,3; 10,7)
Rapporto di rischio (95 % IC), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,27 (0,17; 0,45)	
ORR (95 % CI) ^c	86,2 (77,8; 94,6)	40 (28,5; 51,5)

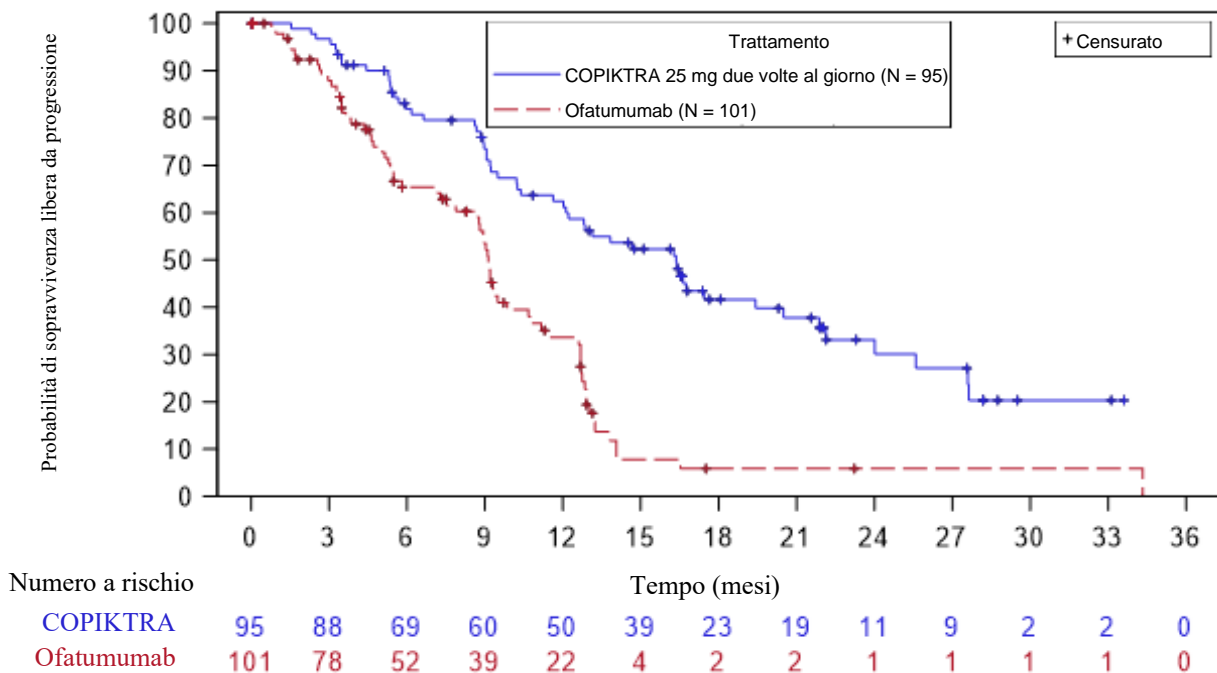
Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; IRC = comitato di revisione indipendente; PFS = sopravvivenza libera da progressione

^a Stima di Kaplan-Meier

^b Modello di rischio proporzionale di Cox

^c Criteri di risposta IWCLL o IWG rivisti, con modifica per la linfocitosi correlata al trattamento

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della PFS per IRC in pazienti con almeno due terapie precedenti (IPI-145-07)



Efficacia clinica nel linfoma follicolare recidivante o refrattario

IPI-145-06

L'efficacia di duvelisib in pazienti con LF precedentemente trattato si basa su uno studio multicentrico a braccio singolo (Studio IPI-145-06). In questo studio, duvelisib 25 mg due volte al giorno è stato somministrato a 129 pazienti con linfoma non-Hodgkin indolente a cellule B (iLNH, tra cui: LF, N = 83; LPL, N = 28; e linfoma della zona marginale [MZL], N = 18) refrattario al rituximab e alla chemioterapia o alla radioimmunoterapia. La malattia refrattaria è stata definita come meno di una remissione parziale o una recidiva entro 6 mesi dall'ultima dose. Lo studio ha escluso i pazienti con LF di grado 3b, trasformazione a grandi cellule, precedente trapianto allogenico e precedente esposizione a un inibitore di PI3K o a un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton.

L'età mediana era di 65 anni (intervallo: da 30 a 90 anni), il 50 % dei soggetti aveva più di 65 anni e il 14 % aveva età pari o superiore ai 75 anni, il 68 % era di sesso maschile e il 40 % aveva una malattia voluminosa valutata al basale (lesione target ≥ 5 cm). I pazienti avevano una mediana di 3 linee precedenti di terapia (intervallo: da 1 a 18), di cui il 96 % era refrattario all'ultima terapia e il 77 % era refrattario a 2 o più linee di terapia precedenti. Il novantotto per cento (98 %) dei pazienti era refrattario al rituximab e il 91 % era refrattario a un agente alchilante. La maggior parte dei pazienti (circa il 75 %) aveva avuto una recidiva precoce (nessuna risposta al trattamento o progressione della malattia o tempo al trattamento successivo inferiore a 2 anni) dopo il primo regime di trattamento. Il tempo mediano dalla diagnosi iniziale era di 4,5 anni (intervallo: da 4 mesi a 27 anni). La maggior parte dei pazienti (95 %) aveva un performance status ECOG di 0 o 1.

La durata mediana dell'esposizione a duvelisib è stata di 7 mesi (intervallo: da 0,4 a 45,5): al 53 % dei pazienti duvelisib è stato somministrato per almeno 6 mesi e al 26 % è stato somministrato per almeno 12 mesi.

L'efficacia si è basata sull'endpoint primario del tasso di risposta complessiva. Gli endpoint secondari erano la sopravvivenza libera da progressione, la durata della risposta valutata da un IRC e la sopravvivenza complessiva (Tabella 5).

Tabella 5. Efficacia nei pazienti con almeno due terapie precedenti, LF recidivante o refrattario (IPI-145-06)

LF	N = 73
ORR, n (%) ^a	29 (40)
95% IC	(31, 54)
RC, n (%)	0
RP, n (%)	29 (40)
Durata della risposta (DOR)	
Intervallo, mesi	da 0,0+ a 41,9
DOR mediana (95 % IC), mesi ^a	10,01 (6,3; NE)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; RC = risposta completa; IRC = comitato di revisione indipendente; ORR = tasso di risposta complessiva; RP = risposta parziale

^a Per IRC secondo i criteri rivisti del gruppo di lavoro internazionale

^b Stima di Kaplan-Meier

⁺ Indica un'osservazione censurata

Anziani

Gli studi clinici di duvelisib hanno coinvolto 270 pazienti (61 %) di età pari o superiore a 65 anni e 104 (24 %) di età pari o superiore a 75 anni. Non sono state osservate differenze importanti nell'efficacia o nella sicurezza tra i pazienti di età inferiore a 65 anni e quelli di età pari o superiore a 65 anni. Non è necessario alcun aggiustamento specifico della dose per i pazienti anziani (di età ≥ 65 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con duvelisib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica dalla nascita a meno di 18 anni di età per il trattamento dei tumori maligni a cellule B mature (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione a duvelisib è aumentata in modo proporzionale alla dose nell'intervallo da 8 mg a 75 mg (da 0,3 a 3 volte la dose raccomandata) dopo una singola dose. Dopo dosi multiple non è stata stabilita la proporzionalità alle dosi.

Allo stato stazionario dopo la somministrazione di 25 mg due volte al giorno di duvelisib nei pazienti, la media geometrica (CV %) della concentrazione massima (C_{max}) era di 1,5 (64 %) µg/mL e l'AUC era di 7,9 (77 %) µg•h/mL.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di 25 mg di duvelisib dopo una dose orale singola in volontari sani era del 42 %. Il tempo mediano per il picco di concentrazione (t_{max}) è stato osservato dopo 1-2 ore nei pazienti.

Effetti del cibo

Duvelisib può essere somministrato a prescindere dal cibo. La somministrazione di una singola dose di duvelisib con un pasto ad alto contenuto di grassi (i grassi rappresentavano circa il 50 % del contenuto calorico totale del pasto) ha diminuito la C_{max} di circa il 37 % e l'AUC di circa il 6 % rispetto alle condizioni di digiuno.

Distribuzione

Il legame di duvelisib con le proteine è superiore al 95 %. Il rapporto medio sangue-plasma era pari a 0,5. La media geometrica (CV %) del volume apparente di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}/F) è di 28,5 L (62 %).

Biotrasformazione

Duvelisib è metabolizzato principalmente dal citocromo P450 CYP3A4. Il principale metabolita è IPI-656, che è farmacologicamente inattivo ai livelli di esposizione clinicamente osservati.

Eliminazione

La media geometrica (CV %) della clearance sistemica apparente allo stato stazionario è di 4,2 L/h (56 %) in pazienti con linfoma o leucemia. La media geometrica (CV %) dell'emivita di eliminazione di duvelisib è di 4,7 ore (57 %) nell'intervallo fra 0 e 8 ore successive alla somministrazione.

Escrezione

Dopo una singola dose orale di 25 mg di duvelisib radiomarcato, il 79 % della radioattività è stato escreto nelle feci (11 % invariato) e il 14 % è stato escreto nelle urine (1 % invariato). Questi dati sono stati determinati in soggetti sani.

Studi di interazione farmacologica *in vitro*

Duvelisib è un substrato della P-glicoproteina (P-gp) e della proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP). Duvelisib è altamente assorbito a seguito di una dose orale e pertanto non è previsto alcun effetto clinicamente rilevante degli inibitori della P-gp e della BCRP.

Studi *in vitro* combinati con dati di farmacocinetica umana *in vivo* suggeriscono che sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti di duvelisib e del suo principale metabolita IPI-656 con substrati di OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP o P-gp. Pertanto, non si ritengono necessari studi di interazione con P-gp, BCRP e CYP2C8.

È stato determinato che sia duvelisib sia IPI-656 sono inibitori diretti del CYP2C8 e del CYP3A4 e inibitori metabolismo-dipendenti del CYP3A4 (fare riferimento al paragrafo 4.5). Le simulazioni indicano che a dosi sovratrapuntive duvelisib può essere un lieve inibitore del CYP2C8 per cui si ritiene improbabile che provochi interazioni clinicamente rilevanti.

Popolazioni speciali

L'età (da 18 a 90 anni), il sesso, la razza, la compromissione renale (clearance della creatinina da 23 a 80 mL/min), la compromissione epatica (classe Child Pugh A, B e C) e il peso corporeo (da 40 a 154 kg) non hanno avuto effetti clinicamente significativi sull'esposizione a duvelisib.

La farmacocinetica di duvelisib è stata altamente variabile nei soggetti con compromissione epatica moderata e severa. La media geometrica dell' $AUC_{0-\infty}$ di duvelisib nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e severa era inferiore (entro il 20 %) rispetto all'esposizione osservata nei soggetti sani, era pari all'89 %, 94 % e 81 % dell'esposizione osservata nei soggetti sani e non è considerata clinicamente significativa. Le esposizioni nei soggetti con compromissione moderata e severa erano altamente variabili (CV % 46-67 %) e questi pazienti devono essere monitorati attentamente per gli eventi avversi (vedere paragrafo 4.4).

Le esposizioni ottenute nei pazienti oncologici erano circa 2 volte superiori alle esposizioni osservate nei soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto e nella scimmia cynomolgus, gli effetti avversi erano principalmente legati alla farmacologia esagerata prevista, compresi gli effetti avversi sui tessuti linfoidi, sul midollo osseo e sui parametri ematologici a esposizioni di duvelisib libero da 8 a 16 volte,

corrispondenti a duvelisib totale da 2 a 11 volte, la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di 25 mg due volte al giorno.

Duvelisib non ha causato danni genetici *in vitro* o *in vivo*.

Negli studi di individuazione dell'intervallo di dosi e negli studi cardine di tossicità sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto e nel coniglio, duvelisib (frazione libera) ha indotto tossicità sullo sviluppo embrio-fetale solo a margini di esposizione plasmatica libera > 25 volte i 25 mg due volte al giorno nell'uomo (MRHD), corrispondenti a concentrazioni plasmatiche totali da 4 a 5 volte la MRHD.

Non sono stati condotti studi sulla fertilità con duvelisib. Negli studi di tossicità a dosi ripetute sono stati osservati effetti istologici nei ratti maschi e femmine, in particolare a carico di testicoli (atrofia dell'epitelio seminifero, diminuzione del peso, testicoli molli) e dell'epididimo (piccole dimensioni, oligo/aspermia) nei maschi e dell'ovaio (diminuzione del peso) e dell'utero (atrofia) nelle femmine.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con duvelisib.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Silicio biossido colloidale
Crospovidone
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina

Involucro della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E 171)
Ferro ossido rosso (E 172)

Inchiostro nero da stampa

Smalto di gommalacca
Ferro ossido nero (E 172)
Glicole propilenico
Ammonio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Copiktra 15 mg capsule rigide

4 anni

Copiktra 25 mg capsule rigide

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Copiktra 15 mg capsule rigide

Blister in PVC-PE-PCTFE / alluminio a prova di bambino.

Confezione: scatola da 28 giorni contenente 56 capsule (2 blister da 28 capsule ciascuno).

Copiktra 25 mg capsule rigide

Blister in PVC-PE-PCTFE / alluminio a prova di bambino.

Confezione: scatola da 28 giorni contenente 56 capsule (2 blister da 28 capsule ciascuno).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1542/001

EU/1/21/1542/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 maggio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Millmount Healthcare Limited (che opera come PCI Pharma Services)
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Copiktra 15 mg capsule rigide
duvelisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 15 mg di duvelisib (come monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 capsule rigide (2 blister da 28 capsule ciascuno)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1542/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Copiktra 15 mg capsule

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INDICAZIONI DA RIPORTARE SULLA CONFEZIONE ESTERNA CONTENENTE IL BLISTER

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Copiktra 15 mg capsule rigide
duvelisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 15 mg di duvelisib (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

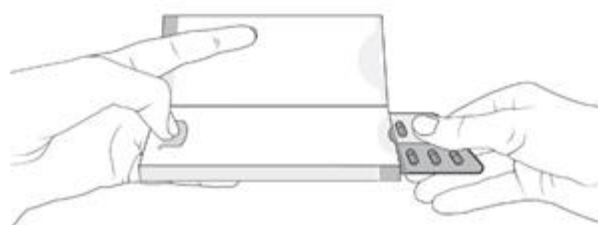
4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

1. Premere e tenere premuto qui



ISTRUZIONI PER L'APERTURA

1. Premere delicatamente il pulsante con l'unghia del pollice e tenerlo premuto.
2. Estrarre il blister contenente il medicinale.
3. Trovare la pillola giornaliera corretta sul blister, premere e prendere la pillola.
4. Per chiudere, far scorrere di nuovo il blister all'interno della confezione.

2. Estrarre qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1542/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Copiktra 15 mg capsule rigide
duvelisib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Secura Bio Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Copiktra 25 mg capsule rigide
duvelisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 25 mg di duvelisib (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 capsule rigide (2 blister da 28 capsule ciascuno)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1542/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Copiktra 25 mg capsule

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INDICAZIONI DA RIPORTARE SULLA CONFEZIONE ESTERNA CONTENENTE IL BLISTER

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Copiktra 25 mg capsule rigide
duvelisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 25 mg di duvelisib (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

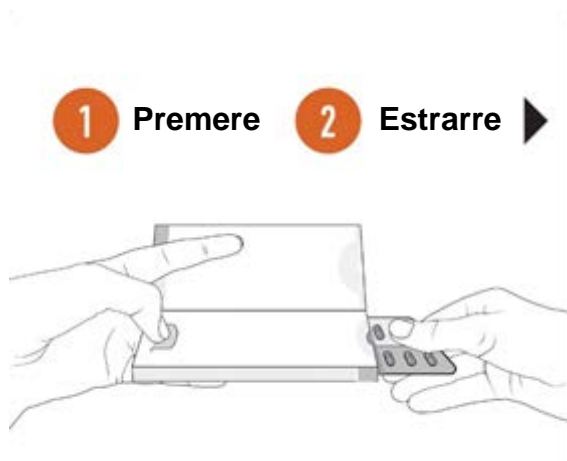
4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

1. Premere e tenere premuto qui



ISTRUZIONI PER L'APERTURA

1. Premere delicatamente il pulsante con l'unghia del pollice e tenerlo premuto.
2. Estrarre il blister contenente il medicinale.
3. Trovare la pillola giornaliera corretta sul blister, premere e prendere la pillola.
4. Per chiudere, far scorrere di nuovo il blister all'interno della confezione.

2. Estrarre qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1542/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Copiktra 25 mg capsule rigide
duvelisib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Secura Bio Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Copiktra 15 mg capsule rigide

Copiktra 25 mg capsule rigide
duvelisib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Copiktra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Copiktra
3. Come prendere Copiktra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Copiktra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Copiktra e a cosa serve

Copiktra è un medicinale antitumorale contenente il principio attivo duvelisib. Funziona bloccando gli effetti degli enzimi necessari per la crescita e la sopravvivenza dei linfociti B (un tipo di globuli bianchi). Questi enzimi sono iperattivi in determinati globuli bianchi cancerosi e bloccandoli Copiktra può uccidere e ridurre il numero di linfociti B cancerosi.

Copiktra è utilizzato per il trattamento dei tumori dei linfociti B chiamati

- leucemia linfocitica cronica (o linfoma a piccoli linfociti)
- leucemia follicolare.

In queste malattie i linfociti B si moltiplicano troppo velocemente e vivono troppo a lungo, quindi ce ne sono troppi nel sangue o nei linfonodi. Copiktra viene utilizzato quando ai pazienti sono state precedentemente somministrate almeno altre 2 terapie che non hanno funzionato o non funzionano più.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Copiktra

Non prenda Copiktra

- se è allergico a duvelisib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha dubbi, si rivolga al medico prima di prendere Copiktra.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Copiktra:

- se ha un'infezione. Quest'ultima deve essere trattata prima di iniziare a prendere Copiktra;

- se ha problemi intestinali
- se ha problemi polmonari o respiratori

Infezioni

Le infezioni sono comuni durante il trattamento con Copiktra, possono essere gravi e portare alla morte. Informi subito il medico, il farmacista o l'infermiere se ha febbre, brividi o altri segni di infezione durante il trattamento con Copiktra. Il medico può prescrivere un altro medicinale mentre prende Copiktra, per prevenire determinati tipi di infezioni.

Diarrea o infiammazione intestinale

La diarrea o l'infiammazione intestinale (colite) sono comuni durante il trattamento con Copiktra, possono essere gravi e portare alla morte. Informi subito il medico o il farmacista in caso di insorgenza o peggioramento della diarrea, se perde muco o sangue quando va in bagno o se ha forti dolori addominali (zona dello stomaco). Il medico o il farmacista dovrebbe prescrivere un medicinale per trattare la diarrea e dovrebbe sottoporla ad un controllo almeno settimanalmente. Se la diarrea è grave o i medicinali antidiarroici non funzionano, potrebbe essere necessario un trattamento con un farmaco steroideo.

Reazioni cutanee

Copiktra può causare eruzioni e altre reazioni cutanee che possono essere gravi e portare alla morte. Informi immediatamente il medico o il farmacista se durante il trattamento con Copiktra si verifica l'insorgenza o il peggioramento di eruzioni o altre reazioni cutanee, tra cui:

- piaghe dolorose o ulcere sulla pelle, sulle labbra o in bocca
- grave eruzione cutanea con vesciche o desquamazione della pelle
- eruzione cutanea con prurito
- eruzione cutanea con febbre

Il medico potrebbe doverle prescrivere dei medicinali, compresi medicinali steroidei, per trattare l'eruzione cutanea o altre reazioni cutanee.

Infiammazione polmonare

Copiktra può causare infiammazione polmonare, che può essere grave e portare alla morte. Informi subito il medico o il farmacista in caso di insorgenza o peggioramento di tosse o difficoltà di respirazione. Se ha problemi di respirazione il medico può sottoporla a degli esami per controllare i polmoni. Se sviluppa un'infiammazione dei polmoni non dovuta a un'infezione il medico può trattarla con un medicinale steroideo.

Aumento degli enzimi del fegato

Copiktra può causare anomalie negli esami del sangue per il fegato. Il medico controllerà se ci sono problemi al fegato durante il trattamento con Copiktra. Informi immediatamente il medico se si verificano sintomi di problemi al fegato, tra cui ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi (ittero), dolore addominale, comparsa di lividi o se sanguina più facilmente del normale.

Emocromo

Nei pazienti trattati con Copiktra possono verificarsi un livello basso dei globuli bianchi (neutropenia) e una diminuzione dei globuli rossi (anemia). Entrambi possono essere gravi. Il medico controllerà regolarmente il suo emocromo. Informi subito il medico se ha febbre o qualsiasi segno di infezione, se si sente stanco o ha capogiri, oppure se ha mal di testa.

Se durante il trattamento con Copiktra si verifica uno qualsiasi degli effetti collaterali gravi di cui sopra, il medico può sospendere il trattamento, modificare la dose di Copiktra o interrompere completamente il trattamento.

Bambini e adolescenti

Non somministri questo medicinale a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni, poiché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Copiktra

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, perché Copiktra può influenzare il modo in cui funzionano alcuni altri medicinali e alcuni altri medicinali possono influenzare il modo in cui funziona Copiktra.

Informi il medico o il farmacista se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:

- **alfentanil, fentanil, metadone, buprenorfina/naloxone**, medicinali usati per alleviare il dolore
- **alfuzosina**, medicinale usato nel trattamento dell'ipertrofia prostatica
- **amiodarone, bepridil, disopiramide, lidocaina, quinidina**, medicinali usati nel trattamento dei problemi cardiaci
- **amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil**, medicinali usati nel trattamento della pressione alta e dei problemi cardiaci
- **amprenavir, atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir**, medicinali usati nel trattamento delle infezioni da HIV
- **aprepitant**, medicinale usato per prevenire il vomito
- **boceprevir, telaprevir**, medicinali usati nel trattamento dell'epatite C
- **bosentan**, medicinale usato nel trattamento dell'ipertensione polmonare, una malattia dei polmoni che rende difficile la respirazione
- **budesonide, fluticasone**, medicinali steroidei usati nel trattamento del raffreddore da fieno e dell'asma, e **salmeterolo**, usato nel trattamento dell'asma
- **buspirone, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, medicinali usati nel trattamento dei disturbi del sistema nervoso
- **carbamazepina, mefenitoina, fenitoina**, medicinali usati nella prevenzione delle crisi epilettiche
- **ciclosporina, sirolimus, tacrolimus**, medicinali usati per prevenire il rigetto degli organi dopo un trapianto
- **ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, nafcillina, telitromicina**, medicinali usati nel trattamento delle infezioni batteriche
- **cisapride**, medicinale usato per alleviare determinati problemi di stomaco
- **colchicina**, medicinale usato nel trattamento della gotta
- **conivaptan**, medicinale per il trattamento dei problemi cardiaci
- **dabigatran, warfarina**, medicinali usati per prevenire la formazione di coaguli di sangue
- **dasatinib, imatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastina, vincristina**, medicinali usati nel trattamento del cancro
- **diidroergotamina, ergotamina**, medicinali usati nel trattamento dell'emicrania
- **fluconazolo, itraconazolo, chetoconazolo, posaconazolo o voriconazolo**, medicinali usati per il trattamento di infezioni fungine
- **midazolam, triazolam**, presi per bocca per aiutare a dormire o per alleviare l'ansia
- **modafinil**, medicinale usato per trattare l'eccessiva sonnolenza
- **contraccettivi ormonali orali o impiantati**, usati per evitare la gravidanza
- **pimozide**, medicinale usato per trattare pensieri o sentimenti anomali
- **quetiapina**, medicinale usato nel trattamento della schizofrenia, del disturbo bipolare e del disturbo depressivo maggiore
- **rifabutina, rifampicina**, medicinali usati nel trattamento delle infezioni batteriche, compresa la tubercolosi
- **sildenafil, tadalafil**, medicinali usati nel trattamento dell'impotenza e dell'ipertensione polmonare, una malattia dei polmoni che rende difficile la respirazione
- **"statine" come atorvastatina, lovastatina, simvastatina**, usate per abbassare il colesterolo
- **iperico (*Hypericum perforatum*)**, un rimedio erboristico utilizzato per la depressione e l'ansia
- **trazodone**, medicinale usato nel trattamento della depressione

Copiktra con cibi e bevande

Non bere succo di pompelmo, perché può influenzare il funzionamento di Copiktra.

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di assumere questo medicinale. Prima di prendere Copiktra deve essere effettuato un test di gravidanza.

L'uso di Copiktra deve essere evitato durante la gravidanza.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Copiktra, informi il medico prima possibile.

Allattamento

Non è noto se Copiktra passi nel latte materno. Non allatti con latte materno durante il trattamento con Copiktra e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose.

Contracezione

Usi un metodo contraccettivo efficace, che includa due forme di contraccezione affidabili, durante il trattamento e per almeno 1 mese dopo aver assunto l'ultima dose di Copiktra.

Pillole contraccettive

Non è noto se Copiktra riduca l'efficacia della pillola contraccettiva. Se sta prendendo la pillola contraccettiva mentre è in trattamento con Copiktra deve anche usare un metodo contraccettivo di barriera (come il preservativo). Chiedi consiglio al medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Copiktra alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

3. Come prendere Copiktra

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata di Copiktra è di 25 mg due volte al giorno, per bocca. Tuttavia, il medico può correggere la dose di Copiktra o chiederle di interrompere l'assunzione di Copiktra se si verificano particolari effetti indesiderati. Non cambi la dose e non smetta di prendere Copiktra senza prima parlarne con il medico.

Ingerisca le capsule di Copiktra intere.

Non apra, rompa o mastichi le capsule. Può prendere Copiktra con il cibo o tra un pasto e l'altro. Informi il medico o chi si prende cura di lei se ha problemi a deglutire queste capsule.

Se prende più Copiktra di quanto deve

Se prende una dose eccessiva di Copiktra, contatti immediatamente il medico o il farmacista o si rechi al pronto soccorso ospedaliero più vicino. Porti con sé il medicinale e questo foglio illustrativo in modo da poter descrivere facilmente ciò che ha preso.

Se dimentica di prendere Copiktra

Faccia attenzione a non saltare una dose di Copiktra. Se ha saltato una dose di Copiktra da meno di 6 ore, prenda subito la dose saltata e poi prenda la dose successiva alla solita ora. Se ha saltato una dose da più di 6 ore, aspetti e assuma la dose successiva all'ora abituale. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della capsula.

Se interrompe il trattamento con Copiktra

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale, a meno che non glielo abbia indicato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere gravi.

Si rivolga immediatamente al medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- febbre, brividi o altri segni di infezione
- insorgenza o peggioramento di diarrea, feci con muco o sangue, oppure forti dolori addominali (zona dello stomaco)
- insorgenza o peggioramento di eruzione cutanea o altre reazioni della pelle tra cui
 - piaghe dolorose o ulcere sulla pelle, sulle labbra o in bocca
 - grave eruzione cutanea con vesciche o desquamazione della pelle
 - eruzione cutanea con prurito e/o febbre
- insorgenza o peggioramento di tosse o difficoltà respiratorie

Altri effetti indesiderati

Molto comune: può riguardare più di una 1 persona su 10

- infezioni delle vie respiratorie superiori e inferiori, infezioni polmonari (polmonite)
- diminuzione di alcuni globuli bianchi (neutropenia)
- diminuzione dei globuli rossi (anemia)
- diminuzione delle cellule del sangue che aiutano il sangue a coagulare (trombocitopenia)
- riduzione dell'appetito
- mal di testa
- respiro corto (dispnea)
- tosse
- infiammazione intestinale (colite), diarrea (feci acquose o molli), vomito, nausea, dolore allo stomaco
- difficoltà di transito delle feci (stitichezza)
- eruzione cutanea talora con vesciche
- dolore ai muscoli, alle ossa (dolore muscoloscheletrico) e alle articolazioni (artralgia)
- febbre
- sensazione di stanchezza o debolezza
- aumento del livello di una specifica proteina nel sangue che misura la funzione del pancreas
- aumento dei livelli di enzimi del fegato osservati negli esami del sangue

Comune: può riguardare fino a 1 persona su 10

- l'infezione può diffondersi agli organi vitali causandone il cattivo funzionamento (sepsi)
- infiammazione dei polmoni (polmonite, caratterizzata da tosse e difficoltà respiratorie)

Non comune: può riguardare fino a 1 persona su 100

- desquamazione della pelle grave e talvolta letale (necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eruzione cutanea con aumento della conta dei globuli bianchi [eosinofilia] e sintomi che riguardano tutto il corpo)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'**allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Copiktra

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Copiktra

- Il principio attivo è duvelisib. Ogni capsula rigida contiene 15 mg o 25 mg di duvelisib (come monoidrato).
- Gli altri componenti sono:
contenuto della capsula: silicio biossido colloidale, crospovidone, magnesio stearato, cellulosa microcristallina
involucro della capsula: gelatina, titanio biossido (E 171), ferro ossido rosso (E 172)
inchiostro nero da stampa: smalto di gommalacca, ferro ossido nero (E 172), glicole propilenico, ammonio idrossido.

Descrizione dell'aspetto di Copiktra e contenuto della confezione

Copiktra 15 mg capsule rigide

- Capsula opaca rosa con la scritta "duv 15 mg" stampata sul corpo in inchiostro nero.
- Confezione: scatola da 28 giorni contenente 56 capsule (2 blister da 28 capsule ciascuno).

Copiktra 25 mg capsule rigide

- Capsula opaca con un corpo da bianco a biancastro e un cappuccio arancione con la scritta "duv 25 mg" stampata sul corpo in inchiostro nero.
- Confezione: scatola da 28 giorni contenente 56 capsule (2 blister da 28 capsule ciascuno).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

Produttore

Millmount Healthcare Limited (che opera come PCI Pharma Services)
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.