

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Copiktra 15 mg harde capsules
Copiktra 25 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Copiktra 15 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 15 mg duvelisib (als monohydraat).

Copiktra 25 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 25 mg duvelisib (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Copiktra 15 mg harde capsules

Ondoorzichtige, roze, harde gelatinecapsules, maat 2, met de opdruk “duv 15 mg” in zwarte inkt. Afmetingen: ca. 18 mm × 6 mm (lengte en diameter).

Copiktra 25 mg harde capsules

Ondoorzichtige, witte tot gebroken witte en oranje, harde gelatinecapsules, maat 2, met de opdruk “duv 25 mg” in zwarte inkt. Afmetingen: ca. 18 mm × 6 mm (lengte en diameter).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Copiktra is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met:

- Recidiverende of refractaire chronische lymfatische leukemie (CLL) na ten minste twee eerdere therapieën (zie rubriek 4.4 en 5.1.).
- Folliculair lymfoom (FL) dat refractair is voor ten minste twee eerdere systemische therapieën (zie rubriek 4.4 en 5.1.).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Copiktra dient te worden uitgevoerd door een arts met ervaring in de toepassing van kankertherapieën.

Dosering

De aanbevolen dosering is 25 mg duvelisib tweemaal daags. Een cyclus bestaat uit 28 dagen. De behandeling dient te worden voortgezet tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit.

Verlate of gemiste doses

Patiënten moet worden geadviseerd de gemiste dosis direct in te nemen en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen, als zij minder dan 6 uur te laat zijn met het innemen van een dosis. Als patiënten meer dan 6 uur te laat zijn met het innemen van een dosis, moet hun worden geadviseerd te wachten en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen.

Dosisaanpassing voor gelijktijdig gebruik met CYP3A4-remmers

De dosis Copiktra moet worden verlaagd tot 15 mg tweemaal daags wanneer Copiktra gelijktijdig met sterke CYP3A4-remmers (bv. ketoconazol) wordt toegediend (zie rubriek 4.5). Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer Copiktra gelijktijdig wordt toegediend met matige CYP3A4-remmers (bv. fluconazol), maar mogelijke bijwerkingen van duvelisib moeten nauwlettend worden gevolgd.

Dosisaanpassingen voor bijwerkingen

Toxiciteiten moeten overeenkomstig 1 worden behandeld met dosisverlaging, schorsen of staken van de behandeling met Copiktra.

Tabel 1: Aanpassingen van de dosis Copiktra en behandeling van toxiciteit

Toxiciteit	Graad van de bijwerking	Aanbevolen behandeling
Niet-hematologische bijwerkingen		
Infecties	Infectie van graad 3 of hoger	<ul style="list-style-type: none">• Gebruik Copiktra niet tot de bijwerking is verdwenen• Hervat de behandeling met dezelfde of een verlaagde dosis (25 mg of 15 mg tweemaal daags)
	Klinische CMV-infectie of viremie (positieve PCR- of antigeentest)	<ul style="list-style-type: none">• Gebruik Copiktra niet tot de bijwerking is verdwenen• Hervat de behandeling met dezelfde of een verlaagde dosis (25 mg of 15 mg tweemaal daags)• Als de behandeling met Copiktra wordt hervat, moet de patiënt ten minste maandelijks (met PCR- of antigeentest) worden gecontroleerd op CMV-reactivering. In de klinische onderzoeken iNHL, FL (IPI-145-06) en CLL/SLL (IPI-145-07) zijn de uitkomsten van starten met dezelfde dosis of met een verlaagde dosis vergelijkbaar
	PJP	<ul style="list-style-type: none">• In geval van vermoede PJP dient de behandeling met Copiktra te worden geschorst tot de situatie is beoordeeld• In geval van bevestigde PJP moet de behandeling met Copiktra worden gestaakt
Niet-infectieuze diarree of colitis	Lichte/matige diarree (graad 1-2, tot 6 ontlastingen per dag boven baseline) die op antidiarreemiddelen reageert, OF	<ul style="list-style-type: none">• Geen verandering in dosis• Start in voorkomende gevallen ondersteunende behandeling met antidiarreemiddelen• Controleer ten minste wekelijks tot de bijwerking is verdwenen

Toxiciteit	Graad van de bijwerking	Aanbevolen behandeling
	Asymptomatische colitis (graad 1)	
	Lichte/matige diarree (graad 1-2, tot 6 ontlastingen per dag boven baseline) die niet reageert op antidiarreemiddelen	<ul style="list-style-type: none"> • Gebruik Copiktra niet tot de bijwerking is verdwenen • Start ondersteunende behandeling met in de darmen werkende steroïden (bv. budesonide) • Controleer ten minste wekelijks tot de bijwerking is verdwenen • Hervat de behandeling met een verlaagde dosis (15 mg tweemaal daags)
	Buikpijn, ontlasting met slijm of bloed, verandering in defecatiepatroon, peritoneale symptomen, OF Ernstige diarree (graad 3, > 6 stoelgangen per dag boven baseline)	<ul style="list-style-type: none"> • Gebruik Copiktra niet tot de bijwerking is verdwenen • Start ondersteunende behandeling met in de darmen werkende steroïden (bv. budesonide) of systemische steroïden • Controleer ten minste wekelijks tot de bijwerking is verdwenen • Hervat de behandeling met een verlaagde dosis (15 mg tweemaal daags) • In geval van recidiverende diarree graad 3 of recidiverende colitis (welke graad dan ook) moet de behandeling met Copiktra worden gestaakt
	Levensbedreigend	<ul style="list-style-type: none"> • Staak de behandeling met Copiktra
Huidreacties	Graad 1-2	<ul style="list-style-type: none"> • Geen verandering in dosis • Start ondersteunende verzorging met emollientia, antihistaminica (voor pruritus) of topische steroïden • Houd nauwlettend in de gaten
	Graad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Gebruik Copiktra niet tot de bijwerking is verdwenen • Bekijk alle gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen en staak alle medicatie die mogelijk bijdraagt tot de bijwerking • Start ondersteunende verzorging met steroïden (topisch of systemisch) en antihistaminica voor pruritus • Controleer ten minste wekelijks tot de bijwerking is verdwenen • Hervat de behandeling met een verlaagde dosis (15 mg tweemaal daags) • Als de ernstige huidreactie niet afneemt of als deze verergert of terugkomt, dient de behandeling met Copiktra te worden gestaakt
	Levensbedreigend	<ul style="list-style-type: none"> • Staak de behandeling met Copiktra
	SJS, TEN, DRESS (elke graad)	<ul style="list-style-type: none"> • Staak de behandeling met Copiktra bij elke graad
Pneumonitis zonder vermoede infectieuze oorzaak	Matige (graad 2) symptomatische pneumonitis	<ul style="list-style-type: none"> • Schors de behandeling met Copiktra • Behandel met systemische steroïden • Als de pneumonitis herstelt tot graad 0 of graad 1, mag de behandeling met Copiktra worden hervat met een verlaagde dosis (15 mg tweemaal daags)

Toxiciteit	Graad van de bijwerking	Aanbevolen behandeling
		<ul style="list-style-type: none"> • Staak de behandeling met Copiktra als de niet-infectieuze pneumonitis terugkomt of de patiënt niet reageert op behandeling met steroïden
	Ernstige (graad 3) of levensbedreigende pneumonitis	<ul style="list-style-type: none"> • Staak de behandeling met Copiktra • Behandel met systemische steroïden
Verhoogde ALAT/ASAT	3 tot 5 × bovengrens van normaal (ULN) (graad 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Handhaaf de dosis Copiktra • Controleer ten minste wekelijks tot terugkeer tot < 3 × ULN
	> 5 tot 20 × ULN (graad 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Schors de behandeling met Copiktra en controleer ten minste wekelijks tot terugkeer tot < 3 × ULN • Hervat de behandeling met Copiktra met dezelfde dosis (25 mg tweemaal daags) in geval van een eerste optreden of met een verlaagde dosis (15 mg tweemaal daags) in geval van een later optreden
	> 20 × ULN (graad 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Staak de behandeling met Copiktra
Hematologische bijwerkingen		
Neutropenie	Absoluut aantal neutrofielen (ANC) 0,5 tot 1,0 × 10 ⁹ /l	<ul style="list-style-type: none"> • Handhaaf de dosis Copiktra • Controleer het ANC ten minste wekelijks
	ANC lager dan 0,5 × 10 ⁹ /l	<ul style="list-style-type: none"> • Schors de behandeling met Copiktra • Controleer het ANC tot het > 0,5 × 10⁹/l is • Hervat de behandeling met Copiktra met dezelfde dosis (25 mg tweemaal daags) in geval van een eerste optreden of met een verlaagde dosis (15 mg tweemaal daags) in geval van een volgend optreden
Trombocytopenie	Aantal bloedplaatjes 25 tot < 50 × 10 ⁹ /l (graad 3) met bloeding graad 1	<ul style="list-style-type: none"> • Geen verandering in dosis • Controleer het aantal bloedplaatjes ten minste wekelijks
	Aantal bloedplaatjes 25 tot < 50 × 10 ⁹ /l (graad 3) met bloeding graad 2, OF Aantal bloedplaatjes ≤ 25 × 10 ⁹ /l (graad 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Schors de behandeling met Copiktra • Controleer het aantal bloedplaatjes tot het ≥ 25 × 10⁹/l is en de bloeding is gestopt (indien van toepassing) • Hervat de behandeling met Copiktra met dezelfde dosis (25 mg tweemaal daags) in geval van een eerste optreden of met een verlaagde dosis (15 mg tweemaal daags) in geval van een volgend optreden

Afkortingen: ALAT = alanineaminotransferase; ANC = absoluut aantal neutrofielen; ASAT = aspartaataminotransferase; CMV = cytomegalovirus; DRESS = geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen; PCR = polymerasekettingreactie; PJP = *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie; SJS = syndroom van Stevens-Johnson; TEN = toxische epidermale necrolyse; ULN = bovengrens van normaal
NB: Doses die vanwege behandelingen gerelateerde toxiciteit gedurende > 42 dagen worden geschorst, zullen ertoe leiden dat de behandeling definitief wordt stopgezet.

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is geen specifieke aanpassing van de dosering nodig voor oudere patiënten (≥ 65 jaar) (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor ernstige en terminale nierinsufficiëntie met of zonder dialyse (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosering nodig voor patiënten met leverinsufficiëntie van Child-Pugh-klasse A, B en C (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van duvelisib bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er is geen relevante toepassing van duvelisib bij pediatrische patiënten voor de indicaties CLL en FL.

Wijze van toediening

Copiktra is bedoeld voor oraal gebruik en kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt. Patiënten moet worden geadviseerd de capsules niet te openen, te breken of te kauwen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

De veiligheid en werkzaamheid van duvelisib na eerder gebruik van idelalisib zijn niet vastgesteld.

Infecties

Bij patiënten die duvelisib kregen, hebben zich ernstige infecties voorgedaan, waaronder dodelijke infecties. De meest voorkomende ernstige infecties waren longontsteking, sepsis en infecties van de onderste luchtwegen. De mediane tijd tot het optreden van een graad van infectie was 3 maanden, waarbij 75 % van de gevallen optrad binnen 6 maanden (zie rubriek 4.8).

Eventuele infecties moeten worden behandeld voordat wordt gestart met duvelisib. Patiënten moeten gedurende de hele behandeling worden gecontroleerd op infecties, met inbegrip van respiratoire tekenen en symptomen. Patiënten moet worden geadviseerd iedere nieuwe of verergerende infectie onmiddellijk te melden (zie 1 voor behandeling).

Ernstige PJP-pneumonie, met inbegrip van fatale PJP-pneumonie, is opgetreden bij patiënten die duvelisib gebruikten. Aan alle patiënten moet daarom profylaxe tegen PJP worden gegeven (zie 1). Bij patiënten die duvelisib gebruikten, kwam CMV-reactivering/infectie voor. Tijdens de behandeling dienen profylactische antivirale middelen te worden overwogen om CMV-infectie, waaronder CMV-reactivering, te voorkomen (zie 1).

Aanbevolen profylaxe

Eventuele infecties moeten worden behandeld voordat wordt gestart met duvelisib. Patiënten moeten gedurende de hele behandeling worden gecontroleerd op infecties, met inbegrip van respiratoire

tekenen en symptomen. Patiënten moet worden geadviseerd iedere nieuwe of verergerende infectie onmiddellijk te melden (zie 1 voor behandeling).

Tijdens de behandeling met duvelisib moet PJP-profylaxe worden gegeven. Na voltooiing van de behandeling met duvelisib moet de PJP-profylaxe worden voortgezet tot het absolute aantal CD4-positieve T-cellen hoger is dan 200 cellen/ μ l.

De behandeling met duvelisib moet worden geschorst bij patiënten met een vermoede graad van PJP en moet worden gestaakt als PJP wordt bevestigd.

Om CMV-infectie, waaronder CMV-reactivering, te voorkomen dienen profylactische antivirale middelen tijdens de behandeling met duvelisib te worden overwogen.

Diarree of colitis

Ernstige, waaronder fatale, diarree of colitis kwam voor bij patiënten die duvelisib kregen. De mediane tijd tot het optreden van een graad van diarree of colitis was 4 maanden, waarbij 75 % van de gevallen optrad binnen 8 maanden. De mediane duur van de bijwerking was 0,5 maanden. Patiënten moet worden geadviseerd iedere nieuwe of verergerende diarree te melden (zie 1 voor behandeling) (zie rubriek 4.8).

Huidreacties

Ernstige, waaronder fatale, huidreacties kwamen voor bij patiënten die duvelisib kregen. Fatale gevallen hielden onder andere verband met een geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en toxische epidermale necrolyse (TEN). De mediane tijd tot het optreden van een graad van huidreactie was 3 maanden, met een mediane duur van de bijwerking van 1 maand (zie rubriek 4.8).

De kenmerken van de ernstige huidreacties werden voornamelijk beschreven als pruritisch, erythemateus of maculopapuleus. Minder vaak voorkomende kenmerken zijn exantheem, desquamatie, erythrodermie, huidexfoliatie, keratinocytennecrose en papuleuze uitslag. Patiënten moet worden geadviseerd iedere nieuwe of verergerende huidreactie te melden (zie 1 voor behandeling). Alle gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen dienen te worden beoordeeld en alle geneesmiddelen die mogelijk tot de bijwerking bijdragen, dienen te worden stopgezet.

Pneumonitis

Ernstige, waaronder fatale, pneumonitis zonder duidelijke infectieuze oorzaak kwam voor bij patiënten die duvelisib kregen. De mediane tijd tot het optreden van een graad van pneumonitis was 4 maanden, waarbij 75 % van de gevallen optrad binnen 9 maanden (zie rubriek 4.8). De mediane duur van de bijwerking was 1 maand, waarbij 75 % van de gevallen binnen 2 maanden was opgelost (zie 1 voor behandeling).

Hepatotoxiciteit

Er hebben zich verhogingen van ALAT en/of ASAT graad 3 en graad 4 ontwikkeld bij patiënten die duvelisib kregen. Twee procent van de patiënten had zowel een ALAT als een ASAT hoger dan $3 \times$ ULN en een totaal bilirubine hoger dan $2 \times$ ULN. De mediane tijd tot het optreden van een graad van verhoogde transaminase was 2 maanden, met een mediane duur van de bijwerking van 1 maand. De leverfunctie moet tijdens de behandeling met duvelisib worden gecontroleerd, in het bijzonder elke maand gedurende de eerste drie maanden van de behandeling. Dit richtsnoer geldt voor patiënten die alleen een verhoogde ALAT en ASAT hebben.

Neutropenie

Neutropenie graad 3 of graad 4 is opgetreden bij patiënten die duvelisib kregen. De mediane tijd tot het optreden van neutropenie graad ≥ 3 was 2 maanden, waarbij 75 % van de gevallen optrad binnen 4 maanden. Het aantal neutrofielen moet gedurende de eerste 2 maanden van de behandeling met duvelisib ten minste elke 2 weken worden gecontroleerd.

CYP3A4-inductoren

De blootstelling aan duvelisib kan verminderd zijn wanneer het samen met sterke CYP3A-inductoren wordt toegediend. Omdat een verlaging van de plasmaconcentraties van duvelisib kan leiden tot verminderde werkzaamheid, dient gelijktijdige toediening van duvelisib en sterke CYP3A-inductoren te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

CYP3A-substraten

Duvelisib en de belangrijkste metaboliet ervan, IPI-656, zijn sterke CYP3A4-remmers. Daarom kan duvelisib een wisselwerking vertonen met geneesmiddelen die door CYP3A worden gemetaboliseerd, wat kan leiden tot verhoogde serumconcentraties van het andere middel (zie rubriek 4.5). Wanneer duvelisib gelijktijdig met andere geneesmiddelen wordt toegediend, moet de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het andere geneesmiddel worden geraadpleegd voor aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers. Gelijktijdige behandeling met duvelisib en met gevoelige CYP3A-substraten dient te worden vermeden, en indien mogelijk dienen alternatieve geneesmiddelen te worden gebruikt die minder gevoelig zijn voor CYP3A4-remming.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van duvelisib

Sterke en matige CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van 600 mg rifampine, een sterke CYP3A-inductor, gedurende 7 dagen en één orale dosis van 25 mg duvelisib bij gezonde volwassenen (N = 13), verlaagde de C_{max} van duvelisib met 66 % en de AUC met 82 %. Gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A-inductor vermindert de oppervlakte onder de curve (AUC) van duvelisib (zie rubriek 5.2), waardoor de werkzaamheid van duvelisib kan afnemen. Gelijktijdige toediening van duvelisib en sterke CYP3A4-inductoren (bv. apalutamide, carbamazepine, enzalutamide, mitotaan, fenytoïne, rifampine, sint-janskruid) moet worden vermeden.

Gelijktijdige toediening van 200 mg etravirine, een matige CYP3A-inductor, tweemaal daags gedurende 10 dagen en één orale dosis van 25 mg duvelisib bij gezonde volwassenen (N = 20), verlaagde de C_{max} van duvelisib met 16 % en de AUC met 35 %. Gelijktijdige toediening van duvelisib en matige CYP3A-inductoren verlaagt de AUC van duvelisib met minder dan een factor 1,5, en verlaging van de dosis wordt niet aanbevolen. Voorbeelden van matige CYP3A4-inductoren zijn bosentan, efavirenz, etravirine, fenobarbital, primidon. Als een matige CYP3A4-inductor moet worden gebruikt, moet de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd op een mogelijk gebrek aan werkzaamheid.

Sterke en matige CYP3A-remmers

Gelijktijdige toediening van de sterke CYP3A-remmer ketoconazol (200 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen) en één orale dosis van 10 mg duvelisib bij gezonde volwassenen (n = 16) verhoogde de C_{max} van duvelisib met een factor 1,7 en de AUC met een factor 4. Vanwege tijdsafhankelijke CYP3A4-auto-inhibitie is de gevoeligheid van duvelisib voor matige en sterke CYP3A4-remmers bij *steady state* verminderd. Op grond van fysiologisch gebaseerde farmacokinetische (PBPK-) modellering en simulatie wordt de toename van de blootstelling aan duvelisib geschat op $\sim 1,6$ -voud bij *steady state* bij kankerpatiënten wanneer duvelisib gelijktijdig wordt gebruikt met sterke CYP3A4-remmers zoals ketoconazol en itraconazol.

De dosering van duvelisib moet worden verlaagd tot 15 mg tweemaal daags wanneer het samen met een sterke CYP3A4-remmer wordt toegediend (zie rubriek 4.2) (bv. ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromycine, telitromycine, itraconazol, nefazodon, cobicistat, voriconazol en posaconazol en grapefruitsap).

Op grond van PBPK-modellering en -simulatie wordt geen klinisch significant effect geschat van gelijktijdig gebruikte matige CYP3A4-remmers op de blootstelling aan duvelisib. Verlaging van de dosis duvelisib is niet nodig wanneer duvelisib gelijktijdig wordt toegediend met matige CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.2) (bv. aprepitant, ciprofloxacine, conivaptan, crizotinib, cyclosporine, diltiazem, dronedaron, erytromycine, fluconazol, fluvoxamine, imatinib, tofisolopam, verapamil).

Effect van duvelisib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

CYP3A4-substraten

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 25 mg duvelisib tweemaal daags gedurende 5 dagen en één orale dosis van 2 mg midazolam, een gevoelig CYP3A4-substraat, bij gezonde volwassenen (N = 14) verhoogde de AUC van midazolam met een factor 4,3 en de C_{max} met een factor 2,2. PBPK-simulaties bij kankerpatiënten bij *steady state* hebben aangetoond dat de C_{max} en AUC van midazolam zouden toenemen met respectievelijk een factor van ongeveer 2,5 en ≥ 5 . Gelijktijdige toediening van midazolam met duvelisib moet worden vermeden.

Duvelisib en de belangrijkste metaboliet ervan, IPI-656, zijn sterke CYP3A4-remmers. Dosisverlaging van CYP3A4-substraat dient te worden overwogen bij gelijktijdige toediening van duvelisib, met name voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van toxiciteit van het gelijktijdig toegediende gevoelige CYP3A-substraat. Voorbeelden van gevoelige substraten zijn: alfentanil, avanafil, buspiron, conivaptan, darifenacine, darunavir, ebastine, everolimus, ibrutinib, lomitapide, lovastatine, midazolam, naloxegol, nisoldipine, saquinavir, simvastatine, sirolimus, tacrolimus, tipranavir, triazolam, vardenafil, budesonide, dasatinib, dronedaron, eletriptan, eplerenon, felodipine, indinavir, lurasidon, maraviroc, quetiapine, sildenafil, ticagrelor, tolvaptan. Voorbeelden van matig gevoelige substraten zijn: alprazolam, aprepitant, atorvastatine, colchicine, eliglustat, pimozide, rilpivirine, rivaroxaban, tadalafil. Deze lijst is niet volledig en is slechts bedoeld als richtlijn. De SPC van het andere product dient te worden geraadpleegd voor aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.4).

Hormonale anticonceptiemiddelen

Het is niet bekend of duvelisib de effectiviteit van hormonale anticonceptiemiddelen vermindert. Vrouwen die hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken, moet daarom worden geadviseerd een barrièremethode toe te voegen als tweede anticonceptiemethode (zie rubriek 4.6).

Protonpompremmers

Populatiefarmacokinetische (popPK-) analyse heeft aangetoond dat protonpompremmers (PPI's) geen invloed hebben op de blootstelling aan Copiktra. PPI's kunnen gelijktijdig met duvelisib worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van duvelisib bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit bij klinisch relevante blootstellingen (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Copiktra te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of duvelisib of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met Copiktra en tot ten minste één maand na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van duvelisib op de vruchtbaarheid. Bij ratten, maar niet bij apen, werden effecten op de testes waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Copiktra heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen (incidentie $\geq 20\%$) zijn diarree of colitis, neutropenie, huiduitslag, vermoeidheid, pyrexie, hoesten, misselijkheid, infectie van de bovenste luchtwegen, pneumonie, musculoskeletale pijn en anemie.

De meest gemelde ernstige bijwerkingen waren pneumonie, colitis en diarree.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen van een behandeling met duvelisib die zijn gemeld, worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie in 2. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten met hematologische maligniteiten die duvelisib krijgen (N = 442)

Systeem/orgaanklasse – Voorkeursterm of bijwerking	Alle graden	Graad 3 of meer
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Infectie van de onderste luchtwegen ¹	Zeer vaak	Vaak
Sepsis	Vaak	Vaak
Infectie van de bovenste luchtwegen ¹	Zeer vaak	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Neutropenie ¹	Zeer vaak	Zeer vaak
Anemie ¹	Zeer vaak	Zeer vaak
Trombocytopenie ¹	Zeer vaak	Zeer vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Verminderde eetlust	Zeer vaak	Soms
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn ¹	Zeer vaak	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Dyspneu ¹	Zeer vaak	Vaak
Pneumonitis ²	Vaak	Vaak
Hoest ¹	Zeer vaak	Soms

Systeem/orgaanklasse – Voorkeursterm of bijwerking	Alle graden	Graad 3 of meer
Maag-darmstelselaandoeningen		
Diarree/colitis ³	Zeer vaak	Zeer vaak
Misselijkheid ¹	Zeer vaak	Soms
Braken	Zeer vaak	Vaak
Buikpijn ¹	Zeer vaak	Vaak
Obstipatie	Zeer vaak	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Huiduitslag ⁴	Zeer vaak	Vaak
Pruritus ¹	Vaak	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Musculoskeletale pijn ¹	Zeer vaak	Vaak
Artralgie	Zeer vaak	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Pyrexie	Zeer vaak	Vaak
Vermoeidheid ¹	Zeer vaak	Vaak
Onderzoeken		
Verhoogde lipase	Vaak	Vaak
Verhoogde transaminasen ⁵	Zeer vaak	Vaak

¹ Gegroepeerde term voor reacties met meerdere voorkeurstermen.

² Pneumonitis omvat de voorkeurstermen: pneumonitis, interstitiële longziekte, longinfiltratie.

³ Diarree of colitis omvat de voorkeurstermen: colitis, enterocolitis, microscopische colitis, colitis ulcerosa, diarree, hemorrhagische diarree.

⁴ Huiduitslag omvat de voorkeurstermen: dermatitis (waaronder allergische, exfoliatieve, perivasculaire), erytheem (waaronder multiform), huiduitslag (waaronder exfoliatieve, erythemateuze, folliculaire, gegeneraliseerde, maculopapuleuze, pruritische, pustulaire), toxische epidermale necrolyse en toxische huidruptie, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen, geneesmiddeleruptie, syndroom van Stevens-Johnson.

⁵ Transaminaseverhoging omvat de voorkeurstermen: verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde transaminasen, hypertransaminasemie, hepatocellulair letsel, hepatotoxiciteit.

NB: Doses die vanwege behandelingsgerelateerde toxiciteit gedurende > 42 dagen worden geschorst, zullen ertoe leiden dat de behandeling definitief wordt stopgezet.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

De meest voorkomende ernstige infecties waren longontsteking, sepsis en infecties van de onderste luchtwegen. De mediane tijd tot het optreden van een graad van infectie was 3 maanden (spreiding: 1 dag tot 32 maanden), waarbij 75 % van de gevallen optrad binnen 6 maanden. Infecties moeten worden behandeld voordat wordt gestart met de behandeling met duvelisib. Patiënten moet worden geadviseerd alle nieuwe of verergerende tekenen en symptomen van infectie te melden.

Voor de behandeling van infecties, zie rubriek 4.2 (1) en 4.4.

Diarree en colitis

De mediane tijd tot het optreden van een graad van diarree of colitis was 4 maanden (spreiding: 1 dag tot 33 maanden), waarbij 75 % van de gevallen optrad binnen 8 maanden. De mediane duur van de bijwerking was 0,5 maanden (spreiding: 1 dag tot 29 maanden, 75e percentiel: 1 maand). Patiënten moet worden geadviseerd iedere nieuwe of verergerende diarree te melden.

Niet-infectieuze pneumonitis

De mediane tijd tot het optreden van een graad van pneumonitis was 4 maanden (spreiding: 9 dagen tot 27 maanden), waarbij 75 % van de gevallen optrad binnen 9 maanden. De mediane duur van de bijwerking was 1 maand, waarbij 75 % van de gevallen binnen 2 maanden was opgelost.

De behandeling met duvelisib moet worden geschorst bij patiënten met nieuwe of progressieve pulmonale tekenen en symptomen zoals hoesten, dyspneu, hypoxie, interstitiële infiltraten vastgesteld bij een radiologisch onderzoek, of een afname van de zuurstofverzadiging met meer dan 5 %. Evalueer etiologie. Als de pneumonitis infectieus is, kan de behandeling van patiënten met duvelisib met de eerdere dosis worden hervat zodra de infectie en de pulmonale tekenen en symptomen zijn verdwenen.

Ernstige huidreacties

De mediane tijd tot het optreden van een graad van huidreactie was 3 maanden (spreiding: 1 dag tot 29 maanden, 75e percentiel: 6 maanden), met een mediane duur van de bijwerking van 1 maand (spreiding: 1 dag tot 37 maanden, 75e percentiel: 2 maanden). Ernstige huidreacties zijn onder meer huiduitslag, syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrose (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij een overdosis moet de patiënt op verschijnselen van toxiciteit worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8). In geval van overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen en behandeling worden toegepast. Bij de patiënt moeten tekenen en symptomen, laboratoriumparameters en vitale functies worden gemonitord.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K)-remmers, ATC-code: L01EM04

Werkingsmechanisme

Duvelisib is een tweevoudige remmer van fosfatidylinositol 3-kinase p110 δ (PI3K- δ) en PI3K- γ . PI3K- δ -remming vermindert rechtstreeks de proliferatie en overleving van maligne B-cellijnen en primaire CLL-tumorcellen, terwijl PI3K- γ -remming de activiteit vermindert van CD4+-T-cellen en macrofagen in de tumormicro-omgeving die de maligne B-cellen ondersteunen. Bij 25 mg tweemaal daags zijn de plasmaspiegels van duvelisib mogelijk niet hoog genoeg om een duurzame remming van PI3K- γ te veroorzaken, en kan de bijdrage van PI3K- γ -remming aan de werkzaamheid beperkt zijn.

Elektrofysiologie van het hart

Het effect van meerdere doses van 25 mg en 75 mg duvelisib tweemaal daags op het gecorrigeerde QT-interval (QTc-interval) werd beoordeeld bij patiënten met eerder behandelde hematologische maligniteiten. Er werden geen verhogingen van > 20 ms in het QTc-interval waargenomen.

Klinische werkzaamheid bij recidiverende of refractaire CLL/SLL

IPI -145-07

In een gerandomiseerd, multicentrisch, open-labelonderzoek (onderzoek IPI-145-07) werd duvelisib vergeleken met ofatumumab bij 319 volwassen patiënten met CLL (N = 312) of SLL (kleincellig lymfocytair lymfoom) (N = 7) na ten minste één eerdere therapie. De patiënten waren niet geschikt voor behandeling met purine-analogen (volgens richtlijnen van het National Comprehensive Cancer

Network of de European Society for Medical Oncology), onder andere vanwege terugval binnen ≤ 36 maanden vanuit een op purine gebaseerd chemo-immunotherapie-regime of terugval binnen ≤ 24 maanden vanuit een op purine gebaseerd monotherapie-regime. Patiënten die eerder met BTK- of PI3K-remmers waren behandeld, werden van het onderzoek uitgesloten. Geen van de deelnemende patiënten onderging een eerdere behandeling met een BCL-2-remmer.

Het onderzoek randomiseerde patiënten in een verhouding van 1:1 naar 25 mg duvelisib tweemaal daags tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit of naar 7 cycli ofatumumab.

Ofatumumab werd intraveneus toegediend met een aanvangsdosis van 300 mg, een week later gevolgd door 7 maal een dosis van 2 000 mg eenmaal per week, en vervolgens 4 maal een dosis van 2 000 mg eenmaal per 4 weken. Een behandeling met ofatumumab buiten de 7 cycli was niet toegestaan, en geen enkele patiënt kreeg meer dan 7 cycli ofatumumab.

In de totale onderzoekspopulatie (160 gerandomiseerd naar duvelisib, 159 naar ofatumumab) was de mediane leeftijd van de patiënten 69 jaar (spreiding: 39 tot 90 jaar), waarbij 68 % van de patiënten ouder dan 65 jaar was, 60 % man was en 92 % een prestatiestatus (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) van 0 of 1 had. 61 % van de patiënten had een Rai-stadium $\geq I$ en 39 % had Binet-stadium $\geq B$. Het percentage patiënten met niet-gemuteerde IGHV (Ig zware keten V-111) was 71 %. 38 % ontving één eerdere therapielijn en 62 % kreeg twee of meer eerdere therapielijnen. 94 % van de patiënten werd eerder behandeld met een alkylarend middel, waarbij 38 % van de patiënten eerder met bendamustine werd behandeld en 80 % van de patiënten eerder met rituximab werd behandeld. 60 % van de patiënten in de duvelisib-arm en 71 % in de ofatumumab-arm had een eerdere behandeling met purine-analogen ondergaan (maar was niet refractair zoals gedefinieerd door de IwCLL). Bij aanvang van de behandeling had 46 % van de patiënten minstens één tumor ≥ 5 cm, 24 % van de patiënten een gedocumenteerde 17p-deletie, 32 % van de patiënten had een gedocumenteerde 17p-deletie en/of TP53-mutatie en 23 % een gedocumenteerde 11q-deletie. De mediane tijd vanaf de eerste diagnose was 7 jaar (spreiding: 0,3 tot 34,7 jaar). De mediane tijd vanaf de meest recente diagnose van terugval/therapieresistentie was 2,4 maanden (spreiding: 0,2 tot 80,2 maanden). De mediane tijd vanaf de meest recente systemische therapie was 19,5 maanden (spreiding: 0,5 tot 148,8 maanden).

Tijdens de gerandomiseerde behandeling was de mediane duur van de blootstelling aan duvelisib 12 maanden (spreiding: 0,2 tot 37), waarbij 72 % van de patiënten ten minste 6 maanden en 49 % van de patiënten ten minste 12 maanden lang duvelisib kreeg. De mediane duur van de blootstelling aan ofatumumab was 5 maanden (spreiding: $< 0,1$ tot 6).

De goedkeuring van Copiktra is gebaseerd op een werkzaamheids- en veiligheidsanalyse bij patiënten met ten minste twee eerdere therapielijnen, waaruit de baten-risicoverhouding bij deze intensiever voorbehandelde populatie hoger bleek dan bij de totale onderzoekspopulatie.

In deze subgroep van patiënten met ten minste twee eerdere therapielijnen (95 gerandomiseerd naar duvelisib, 101 naar ofatumumab) was de mediane leeftijd van de patiënten 69 jaar (spreiding: 40 tot 90 jaar), waarbij 70 % van de patiënten ouder dan 65 jaar was, 59 % man was en 88 % een ECOG-prestatiestatus van 0 of 1 had. 62 % van de patiënten had een Rai-stadium $\geq I$ en 38 % had Binet-stadium $\geq B$. Het percentage patiënten met niet-gemuteerde IGHV (Ig zware keten V-111) was 69 %. 46 % kreeg twee eerdere therapielijnen en 54 % kreeg drie of meer eerdere lijnen. 96 % van de patiënten was eerder behandeld met een alkylarend middel, waarbij 51 % van de patiënten eerder met bendamustine was behandeld en 86% van de patiënten eerder met rituximab was behandeld. 70 % van de patiënten in de duvelisib-arm en 77 % in de ofatumumab-arm had een eerdere behandeling met purine-analogen ondergaan (maar was niet refractair zoals gedefinieerd door de IwCLL). Bij aanvang van de behandeling had 52 % van de patiënten minstens één tumor ≥ 5 cm, 22 % van de patiënten een gedocumenteerde 17p-deletie, 31 % van de patiënten een gedocumenteerde 17p-deletie en/of TP53-mutatie en 27 % van de patiënten een gedocumenteerde 11q-deletie. De mediane tijd vanaf de eerste diagnose was 8 jaar (spreiding: 0,9 tot 34,7 jaar). De mediane tijd vanaf de meest recente diagnose van terugval/therapieresistentie was 2,6 maanden (spreiding: 0,2 tot 69 maanden). De mediane tijd vanaf de meest recente systemische therapie was 15,5 maanden (spreiding: 0,5 tot 107,2 maanden).

Tijdens de gerandomiseerde behandeling was de mediane duur van de blootstelling aan duvelisib 13 maanden (spreiding: 0,2 tot 37), waarbij 80 % van de patiënten ten minste 6 maanden en 52 % van

de patiënten ten minste 12 maanden duvelisib kreeg. De mediane duur van de blootstelling aan ofatumumab was 5 maanden (spreiding: < 0,1 tot 6).

De werkzaamheid was gebaseerd op het primaire eindpunt “progressievrije overleving” (PFS), zoals beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC). De patiënten in beide armen moesten na het staken van de gerandomiseerde behandeling tot aan het begin van de daaropvolgende kankertherapie gecontroleerd blijven worden op progressie van de ziekte. Een van de andere graadmeters voor de werkzaamheid was het “totale responspercentage” (ORR). De eindpunten voor de werkzaamheid, “totale responspercentage” en “totale overleving”, werden aangewezen als belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten en hoefden alleen bijkomend te worden getoetst als het primaire eindpunt PFS significant was.

De resultaten worden in Tabel 3 en Figuur 1 weergegeven voor de subgroep van patiënten met ten minste twee eerdere therapieën.

Tabel 3: Werkzaamheid bij CLL, na ten minste twee eerdere therapieën (IPI-145-07)

Uitkomst	Duvelisib N = 95	Ofatumumab N = 101
PFS volgens IRC		
Mediane PFS (95%-BI), maanden ^a	16,4 (12,0, 20,5)	9,1 (7,9, 10,7)
Hazardratio (95%-BI), ^b duvelisib/ofatumumab	0,4 (0,27, 0,59)	
p-waarde	< 0,0001	
Responspercentage volgens IRC		
ORR, n (%) ^c (95%-BI)	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-waarde	< 0,0001	
Totale overleving (OS^d)		
Mediane OS (95%-BI), maanden ^a	45,2 (35,9, 59,7)	46,9 (33,3, 75,0)
Hazardratio (95%-BI), ^b duvelisib/ofatumumab	1,1 (0,7, 1,6)	
p-waarde	0,6065	

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = volledige respons; IRC = onafhankelijke beoordelingscommissie; PFS = progressievrije overleving; PR = gedeeltelijke respons

^a Kaplan-Meier-schatting

^b Gestratificeerd proportioneel-risicomodell volgens Cox met gebruikmaking van randomisatiestrata zoals gebruikt voor de randomisatie

^c IwCLL- of herziene IWG-responscriteria, met aanpassing voor behandelingsgerelateerde lymfocytose

^d De OS-analyse bevat gegevens van proefpersonen die ofatumumab kregen tijdens het onderzoek en vervolgens duvelisib toegediend kregen in een verlengingsonderzoek, gebaseerd op “intention to treat”-analyse. De proefpersonen in beide armen werden ook na de stopzetting van de gerandomiseerde behandeling gevolgd voor wat betreft de OS, ongeacht de ontvangen latere behandelingen. De OS is bijgewerkt volgens de definitieve analyse met alle proefpersonen buiten het onderzoek.

Tabel 4: Samenvatting van PFS en responspercentages in subgroepen bij patiënten met ten minste twee eerdere therapieën – (IPI-145-07)

Uitkomst volgens IRC	Duvelisib	Ofatumumab
17p-deletie/TP53-mutatie	N = 29	N = 30
Mediane PFS (95%-BI), maanden ^a	12,8 (8,9, 22,1)	8,7 (5,3, 12,6)
Hazardratio (95%-BI), ^b duvelisib/ofatumumab	0,36 (0,18, 0,72)	
ORR, (95%-BI) ^c	72,4 (56,1, 88,7)	36,7 (19,4, 53,9)

Uitkomst volgens IRC	Duvelisib	Ofatumumab
Leeftijd ≥ 65	N = 68	N = 69
Mediane PFS (95%-BI), maanden ^a	16,4 (10,4, 24,0)	9,2 (8,7, 10,8)
Hazardratio (95%-BI), ^b duvelisib/ofatumumab	0,38 (0,24, 0,61)	
ORR, (95%-BI) ^c	77,9 (68,1, 87,8)	39,1 (27,6, 50,6)
Niet-gemuteerde IGHV	N = 65	N = 70
Mediane PFS (95%-BI), maanden ^a	17,4 (12,0, 24,0)	9,0 (7,3, 10,7)
Hazardratio (95%-BI), ^b duvelisib/ofatumumab	0,27 (0,17, 0,45)	
ORR, (95%-BI) ^c	86,2 (77,8, 94,6)	40 (28,5, 51,5)

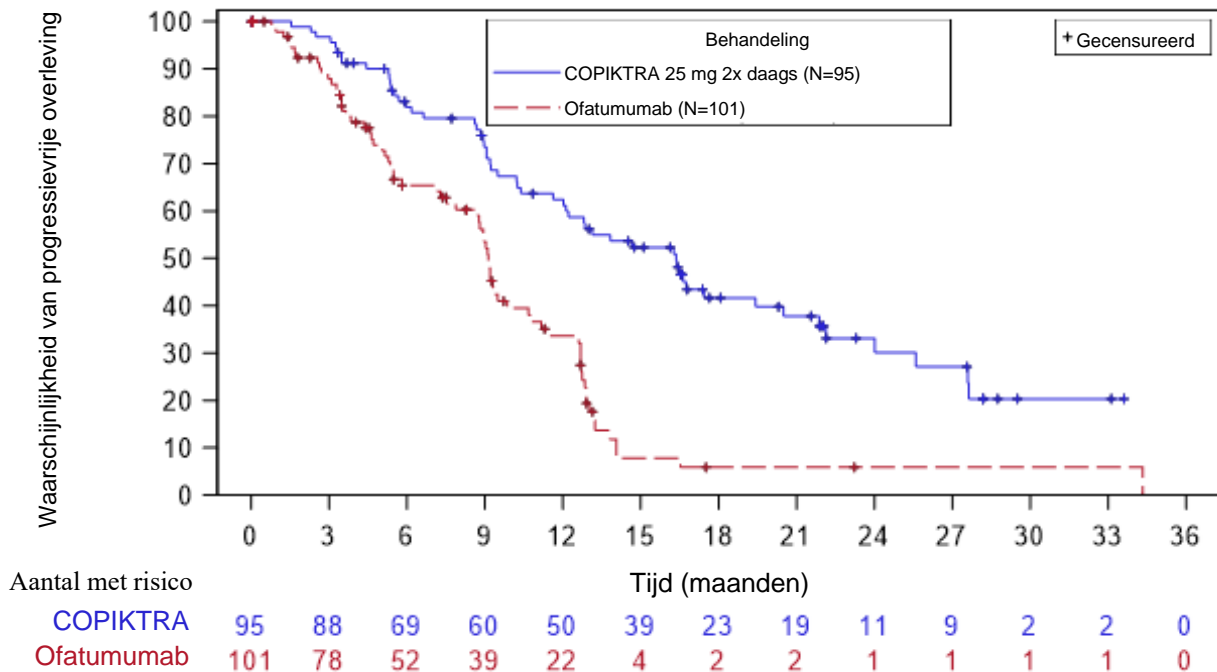
Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; IRC = onafhankelijke beoordelingscommissie; PFS = progressievrije overleving

^a Kaplan-Meier-schatting

^b Proportioneel-risicomodel volgens Cox

^c IwCLL- of herziene IWG-responscriteria, met aanpassing voor behandelingsgerelateerde lymfocytose

Figuur 1: Kaplan-Meiercurve van PFS volgens IRC bij patiënten met ten minste twee eerdere therapieën (IPI-145-07)



Klinische werkzaamheid bij recidiverend of refractair folliculair lymfoom (FL)

IPI-145-06

De werkzaamheid van duvelisib bij patiënten met eerder behandelde FL is gebaseerd op een eenarmig, multicentrisch onderzoek (onderzoek IPI-145-06). In dit onderzoek werd tweemaal daags 25 mg duvelisib toegediend aan 129 patiënten met indolent B-cel non-hodgkinlymfoom (iNHL, onder wie: FL, n = 83; SLL, n = 28; en marginale-zonelymfoom (MZL), n = 18) die refractair waren voor rituximab en voor chemotherapie of radio-immunotherapie. Refractaire ziekte werd gedefinieerd als minder dan een partiële remissie of terugval binnen 6 maanden na de laatste dosis. In het onderzoek werden patiënten met graad 3b-FL, grootcellige transformatie, eerdere allogene transplantatie, en eerdere blootstelling aan een PI3K-remmer of aan een tyrosinekinaseremmer van Bruton uitgesloten.

De mediane leeftijd was 65 jaar (spreiding: 30 tot 90 jaar), waarbij 50 % van de proefpersonen 65 jaar of ouder en 14 % van de proefpersonen 75 jaar of ouder was, 68 % man was en 40 % *bulky disease* had zoals beoordeeld bij baseline (doellaesie ≥ 5 cm). De patiënten hadden een mediaan van 3 eerdere

therapielijnen (spreiding: 1 tot 18), waarbij 96 % van de patiënten refractair was voor hun laatste therapie en 77 % refractair was voor 2 of meer eerdere terapielijnen. 98 % van de patiënten was refractair voor rituximab en 91 % was refractair voor een alkylenderend middel. De meeste patiënten (ongeveer 75 %) kregen na hun eerste behandelingsschema een vroege terugval (geen respons op behandeling of progressieve ziekte [PD] of een tijd van minder dan 2 jaar tot de volgende behandeling). De mediane tijd vanaf de eerste diagnose was 4,5 jaar (spreiding: 4 maanden tot 27 jaar). De meeste patiënten (95 %) hadden een ECOG-prestatiestatus van 0 of 1.

De mediane duur van de blootstelling aan duvelisib was 7 maanden (spreiding: 0,4 tot 45,5), waarbij 53 % van de patiënten ten minste 6 maanden en 26 % ten minste 12 maanden duvelisib kreeg.

De werkzaamheid werd gebaseerd op het primaire eindpunt “totale responspercentage” (ORR). Secundaire eindpunten waren “progressievrije overleving” (PFS), “responsduur” (DOR) op basis van een beoordeling door een IRC en “totale overleving” (OS) (Tabel 5).

Tabel 5: Werkzaamheid bij patiënten met ten minste twee eerdere therapieën, recidiverende of refractaire FL (IPI-145-06)

Eindpunt	
FL	N = 73
ORR, n (%) ^a	29 (40)
(95%-BI)	(31, 54)
CR, n (%)	0
PR, n (%)	29 (40)
Responsduur	
Spreiding, maanden	0,0 ⁺ tot 41,9
Mediane DOR (95%-BI), maanden ^b	10,01 (6,3, niet evalueerbaar)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = volledige respons; IRC = onafhankelijke beoordelingscommissie; ORR = totale responspercentage; PR = gedeeltelijke respons

^a Volgens IRC overeenkomstig herziene criteria van de internationale werkgroep (IWG)

^b Kaplan-Meier-schatting

⁺ Staat voor gecensureerde observatie

Ouderen

Aan klinische onderzoeken met duvelisib deden 270 patiënten (61 %) mee van 65 jaar of ouder en 104 patiënten (24 %) van 75 jaar of ouder. Er werden geen grote verschillen in werkzaamheid en veiligheid waargenomen tussen patiënten jonger dan 65 jaar en patiënten van 65 jaar of ouder. Er is geen specifieke aanpassing van de dosering nodig voor oudere patiënten (≥ 65 jaar) (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met duvelisib voor de behandeling van volwassenen met B-celmaligniteiten in alle subgroepen van pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot 18 jaar (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De blootstelling aan duvelisib na een enkelvoudige dosis nam binnen een dosisbereik van 8 mg tot 75 mg (0,3 tot 3 keer de aanbevolen dosis) dosisproportioneel toe. De dosisproportionaliteit werd niet bevestigd na meerdere doses.

Bij *steady state* was na toediening van 25 mg duvelisib tweemaal daags aan patiënten de geometrisch gemiddelde (CV %) maximale concentratie (C_{max}) 1,5 (64 %) µg/ml en de AUC 7,9 (77 %) µg•h/ml.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van 25 mg duvelisib na een enkelvoudige orale dosis bij gezonde vrijwilligers was 42 %. Bij patiënten was de mediane tijd tot de waargenomen maximale concentratie (T_{max}) 1 tot 2 uur.

Effect van voedsel

Duvelisib kan worden toegediend zonder rekening te houden met voedsel. Bij toediening van een enkelvoudige dosis duvelisib met een vetrijke maaltijd (het vet was goed voor ongeveer 50 % van het totale calorische gehalte van de maaltijd) daalde de C_{max} met ongeveer 37 % en daalde de AUC met ongeveer 6 % ten opzichte van nuchtere omstandigheden.

Distributie

De eiwitbinding van duvelisib is groter dan 95 %. De gemiddelde bloed-plasmaverhouding was 0,5. Het geometrisch gemiddelde (CV %) schijnbare distributievolume bij *steady state* (V_{ss}/F) is 28,5 l (62 %).

Biotransformatie

Duvelisib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450 CYP3A4. De voornaamste metaboliet is IPI-656, dat farmacologisch inactief is bij de klinisch waargenomen blootstellingsniveaus.

Eliminatie

De geometrische gemiddelde (CV %) schijnbare systemische klaring bij *steady state* is 4,2 l/uur (56 %) bij patiënten met lymfoom of leukemie. De geometrisch gemiddelde (CV %) eliminatiehalfwaardetijd van duvelisib is 4,7 uur (57 %) tijdens 0-8 uur na de dosistoediening.

Uitscheiding

Na een enkelvoudige orale dosis van 25 mg radioactief gelabeld duvelisib werd 79 % van de radioactiviteit uitgescheiden in feces (11 % onveranderd) en 14 % in de urine (1 % onveranderd). Deze gegevens zijn vastgesteld bij gezonde proefpersonen.

In-vitro-onderzoeken naar de interactie met geneesmiddelen

Duvelisib is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentieproteïne (BCRP). Duvelisib wordt na orale toediening sterk geabsorbeerd en daarom wordt er geen klinisch relevant effect van P-gp- en BCRP-remmers verwacht.

In-vitro-onderzoeken in combinatie met farmacokinetische (PK-) in-vivogegevens bij de mens duiden erop dat klinisch relevante geneesmiddeleninteracties van duvelisib en de belangrijkste metaboliet ervan, IPI-656, met substraten van OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP of P-gp onwaarschijnlijk zijn. Onderzoeken naar interacties met P-gp, BCRP en CYP2C8 worden daarom niet nodig geacht.

Voor zowel duvelisib als IPI-656 werd vastgesteld dat zij directe remmers van CYP2C8 en CYP3A4 en metabolismeafhankelijke remmers van CYP3A4 zijn (zie rubriek 4.5). Uit simulaties is gebleken dat duvelisib bij suprathérapeutische doses een lichte CYP2C8-remmer kan zijn, maar dit leidt waarschijnlijk niet tot klinisch relevante interacties.

Bijzondere populaties

Leeftijd (18-90 jaar), geslacht, ras, nierinsufficiëntie (creatinineklaring 23 tot 80 ml/min), leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A, B en C) en lichaamsgewicht (40 tot 154 kg) hadden geen klinisch significant effect op de blootstelling aan duvelisib.

De farmacokinetiek van duvelisib was zeer variabel bij proefpersonen met matige en ernstige leverinsufficiëntie. De geometrisch gemiddelde $AUC_{0-\infty}$ voor duvelisib bij proefpersonen met licht,

matig en ernstig gestoorde leverfunctie was lager (binnen 20 %) dan de blootstelling waargenomen bij gezonde proefpersonen; de $AUC_{0-\infty}$ was 89 %, 94 % en 81 % van de blootstelling die werd waargenomen bij gezonde proefpersonen en wordt niet als klinisch significant beschouwd. De blootstellingen bij proefpersonen met een matig en ernstig gestoorde leverfunctie waren zeer variabel (CV %: 46-67 %) en deze patiënten moeten zorgvuldig op bijwerkingen worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

De blootstellingen die bij kankerpatiënten werden verkregen, waren ongeveer 2 maal hoger dan de blootstellingen waargenomen bij gezonde proefpersonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij ratten en cynomolgusapen hielden de bijwerkingen voornamelijk verband met een verwachte overmatige farmacologie, waaronder nadelige effecten op lymfatische weefsels, beenmerg en hematologische parameters bij 8 tot 16-voudige blootstellingen aan vrij duvelisib, overeenkomend met een totale hoeveelheid duvelisib van 2 tot 11 maal de maximale aanbevolen dosis bij de mens (MRHD) van 25 mg tweemaal daags.

Duvelisib veroorzaakte geen genetische schade in in-vitro- of in-vivo-onderzoeken.

In doseringsbereikonderzoeken en hoofdstudies naar de embryofetale ontwikkelingstoxiciteit bij ratten en konijnen veroorzaakte duvelisib (vrije fractie) pas embryofetale ontwikkelingstoxiciteit bij vrije plasmablootstellingsmarges van > 25 maal 25 mg tweemaal daags bij de mens (MRHD), wat overeenkomt met 4 tot 5 maal de totale plasmaconcentraties.

Er werden geen vruchtbaarheidsonderzoeken met duvelisib uitgevoerd. In de toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses werden bij mannelijke en vrouwelijke ratten histologische bevindingen waargenomen die betrekking hadden op de testes (atrofie van het seminifereus epitheel, lager gewicht, zachte testes) en epididymis (kleine omvang, oligo-/aspermie) bij mannetjes en de eierstokken (lager gewicht) en uterus (atrofie) bij vrouwtjes.

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd met duvelisib.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Colloïdaal siliciumdioxide
Crospovidon
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose

Omhulsel van de capsule

Gelatine
Titaandioxide (E 171)
Rood ijzeroxide (E 172)

Zwarte drukinkt

Schellakglazuur
Zwart ijzeroxide (E 172)
Propyleenglycol
Ammoniumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Copiktra 15 mg harde capsules

4 jaar

Copiktra 25 mg harde capsules

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren onder 30 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Copiktra 15 mg harde capsules

Kindveilige PVC-PE-PCTFE-/aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootte: doos voor 28 dagen met 56 capsules (twee blisterverpakkingen met elk 28 capsules).

Copiktra 25 mg harde capsules

Kindveilige PVC-PE-PCTFE-/aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootte: doos voor 28 dagen met 56 capsules (twee blisterverpakkingen met elk 28 capsules).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 mei 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Millmount Healthcare Limited (onder de handelsnaam PCI Pharma Services)
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Ierland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Copiktra 15 mg harde capsules
duvelisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 15 mg duvelisib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 harde capsules (twee blisterverpakkingen van elk 28 capsules)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren onder 30 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1542/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Copiktra 15 mg capsules

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE MOETEN WORDEN VERMELD OP DE BESCHERMHULS DIE DE BLISTERVERPAKKING BEVAT

BESCHERMHULS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Copiktra 15 mg harde capsules
duvelisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 15 mg duvelisib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

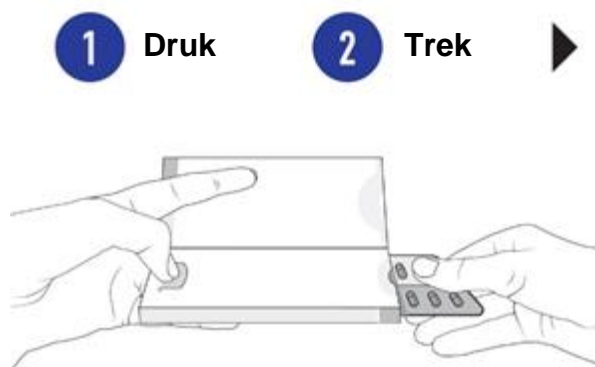
4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

1. Druk hier in en houd ingedrukt



INSTRUCTIES VOOR HET OPENEN

1. Druk met de nagel van uw duim voorzichtig op de knop en houd deze ingedrukt.
2. Trek de medicijnkaart naar buiten.
3. Zoek op de blisterkaart de juiste capsule voor de dag, druk de capsule eruit en neem de capsule in.
4. Schuif de blisterkaart terug in de verpakking om te sluiten.

2. Trek hier naar buiten

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren onder 30 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1542/001

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Copiktra 15 mg harde capsules
duvelisib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Secura Bio Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Copiktra 25 mg harde capsules
duvelisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 25 mg duvelisib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 harde capsules (twee blisterverpakkingen van elk 28 capsules)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren onder 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1542/002

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Copiktra 25 mg capsules

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE MOETEN WORDEN VERMELD OP DE BESCHERMHULS DIE DE BLISTERVERPAKKING BEVAT

BESCHERMHULS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Copiktra 25 mg harde capsules
duvelisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 25 mg duvelisib (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

1. Druk hier in en houd ingedrukt



INSTRUCTIES VOOR HET OPENEN

1. Druk met de nagel van uw duim voorzichtig op de knop en houd deze ingedrukt.
2. Trek de medicijnkaart naar buiten.
3. Zoek op de blisterkaart de juiste capsule voor de dag, druk de capsule eruit en neem de capsule in.
4. Schuif de blisterkaart terug in de verpakking om te sluiten.

2. Trek hier naar buiten

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren onder 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1542/002

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Copiktra 25 mg harde capsules
duvelisib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Secura Bio Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Partij

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Copiktra 15 mg, harde capsules

Copiktra 25 mg, harde capsules
duvelisib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Copiktra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Copiktra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Copiktra is een middel tegen kanker dat de werkzame stof duvelisib bevat. Deze stof remt de effecten van enzymen die nodig zijn voor de groei en overleving van B-lymfocyten (een type witte bloedcel). Deze enzymen zijn overactief in bepaalde door kanker aangetaste witte bloedcellen. Door deze enzymen te blokkeren kan Copiktra de door kanker aangetaste B-lymfocyten doden en hun aantal verminderen.

Copiktra wordt gebruikt voor de behandeling van kanker van de B-lymfocyten, genaamd

- chronische lymfatische leukemie (of klein lymfocytair lymfoom)
- folliculaire leukemie.

Bij deze ziekten vermenigvuldigen de B-lymfocyten zich te snel en leven ze te lang, zodat er in het bloed of in de lymfeklieren te veel van deze cellen voorkomen. Copiktra wordt gebruikt bij patiënten die eerder minimaal twee andere behandelingen hebben gekregen die niet aansloegen of niet langer werken.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u het niet zeker weet, overleg dan met uw arts voordat u Copiktra inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u een infectie heeft. Deze moet worden behandeld voordat u start met het gebruik van Copiktra.
- als u darmproblemen heeft.
- als u long- of ademhalingsproblemen heeft.

Infecties

Infecties komen vaak voor tijdens de behandeling met Copiktra. Ze kunnen ernstig zijn en tot de dood leiden. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u koorts, rillingen of andere tekenen van een infectie krijgt tijdens de behandeling met Copiktra. Uw arts kan tijdens het gebruik van Copiktra een ander geneesmiddel voorschrijven om bepaalde soorten infecties te voorkomen.

Diarree of ontsteking van uw darmen

Diarree of ontsteking van uw darmen (colitis) komt vaak voor tijdens de behandeling met Copiktra. Dat kan ernstig zijn en tot de dood leiden. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker als u last heeft van nieuwe of erger wordende diarree, slijm of bloed in uw ontlasting, of als u ernstige pijn in de buik (maagstreek) heeft. Uw arts of apotheker moet u een geneesmiddel voorschrijven om de diarree tegen te gaan en moet u minimaal eenmaal per week controleren. Als de diarree ernstig is of geneesmiddelen tegen diarree niet werken, moet u mogelijk met een steroïd worden behandeld.

Huidreacties

Copiktra kan huiduitslag en andere huidreacties veroorzaken die ernstig kunnen zijn en tot de dood kunnen leiden. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker als u tijdens de behandeling met Copiktra nieuwe of erger wordende huiduitslag of andere huidreacties krijgt, zoals:

- pijnlijke plekken of zweren op uw huid, uw lippen of in uw mond,
- ernstige huiduitslag met blaren of loslating van de huid,
- huiduitslag met jeuk,
- uitslag met koorts.

Het kan zijn dat uw arts u geneesmiddelen, waaronder een steroïd, moet voorschrijven voor de behandeling van de huiduitslag of andere huidreacties.

Longontsteking

Copiktra kan longontsteking veroorzaken die ernstig kan zijn en tot de dood kan leiden. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker als u last krijgt van nieuwe of erger wordende hoest of ademhalingsproblemen. Uw arts kan uw longen onderzoeken als u ademhalingsproblemen heeft. Uw arts kan u met een steroïd behandelen als bij u sprake is van een longontsteking die niet door een infectie wordt veroorzaakt.

Verhoogde concentratie leverenzymen

Copiktra kan afwijkingen in bloedtests voor uw lever veroorzaken. Uw arts zal u tijdens de behandeling met Copiktra controleren op leverproblemen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u symptomen van leverproblemen krijgt, zoals gele verkleuring van uw huid of het witte deel van uw ogen (geelzucht), buikpijn, blauwe plekken of sneller bloeden dan normaal.

Bloedbeeld

Bij patiënten die met Copiktra worden behandeld, kan een laag aantal witte bloedcellen (neutropenie) en een daling van het aantal rode bloedcellen (anemie of bloedarmoede) optreden. Beide kunnen ernstig zijn. Uw arts zal regelmatig uw bloedbeeld controleren. Vertel het uw arts onmiddellijk als u koorts of tekenen van een infectie krijgt, als u zich vermoeid of duizelig voelt of als u hoofdpijn heeft.

Als tijdens de behandeling met Copiktra een van de bovengenoemde ernstige bijwerkingen bij u optreedt, kan uw arts de behandeling onderbreken, uw dosis Copiktra veranderen of de behandeling met Copiktra volledig stopzetten.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat het middel in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Copiktra nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. De reden hiervoor is dat Copiktra de werking van bepaalde andere geneesmiddelen kan beïnvloeden en dat sommige andere geneesmiddelen de werking van Copiktra kunnen beïnvloeden.

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- **alfentanil, fentanyl, methadon, buprenorfine/naloxon**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor pijnstilling
- **alfuzosine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van een vergrote prostaat
- **amiodaron, bepridil, disopyramide, lidocaïne, kinidine**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hartproblemen
- **amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van een hoge bloeddruk en hartproblemen
- **amprenavir, atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties
- **aprepitant**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om overgeven te voorkomen
- **boceprevir, telaprevir**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hepatitis C
- **bosentan**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van pulmonale hypertensie, een longaandoening die de ademhaling bemoeilijkt
- **budesonide, fluticason**, corticosteroiden die worden gebruikt voor de behandeling van hooikoorts en astma, en **salmeterol**, gebruikt voor de behandeling van astma
- **buspiron, clorzepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, geneesmiddelen voor de behandeling van stoornissen van het zenuwstelsel
- **carbamazepine, mefenytoïne, fenytoïne**, geneesmiddelen die worden gebruikt ter voorkoming van epileptische aanvallen
- **ciclosporine, sirolimus, tacrolimus**, geneesmiddelen die worden gebruikt om orgaanafstoting na een transplantatie te voorkomen
- **ciprofloxacine, claritromycine, erytromycine, nafcilline, telitromycine**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties
- **cisapride**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het verlichten van bepaalde maagklachten
- **colchicine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van jicht
- **conivaptan**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van hartproblemen
- **dabigatran, warfarine**, geneesmiddelen die worden gebruikt om bloedstolsels te voorkomen
- **dasatinib, imatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastine, vincristine**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van kanker
- **dihydro-ergotamine, ergotamine**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van migraine
- **fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties
- **midazolam, triazolam**, geneesmiddelen die, wanneer ze via de mond worden ingenomen, u helpen slapen of angstgevoelens verminderen
- **modafinil**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van overmatige slaperigheid
- **orale of geïmplanteerde hormonale anticonceptiemiddelen**, gebruikt ter voorkoming van zwangerschap

- **pimozide**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van abnormale gedachten of gevoelens
- **quetiapine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van schizofrenie, bipolaire stoornis en ernstige depressie
- **rifabutine, rifampicine**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties, waaronder tuberculose
- **sildenafil, tadalafil**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van impotentie en pulmonale hypertensie, een longaandoening die de ademhaling bemoeilijkt
- **“statine”-geneesmiddelen zoals atorvastatine, lovastatine, simvastatine**, gebruikt om het cholesterolgehalte te verlagen
- **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*), een kruidenpreparaat dat wordt gebruikt ter behandeling van depressie en angst
- **trazodon**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Vermijd het drinken van grapefruitsap. Grapefruitsap kan de werking van Copiktra beïnvloeden.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Voordat Copiktra wordt gebruikt, moet een zwangerschapstest worden gedaan.

Gebruik van Copiktra tijdens de zwangerschap moet worden vermeden.

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u zwanger wordt tijdens de behandeling met Copiktra.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Copiktra in de moedermelk terechtkomt. Tijdens de behandeling met Copiktra en gedurende minimaal één maand na uw laatste dosis mag u geen borstvoeding geven.

Anticonceptie

Zorg voor een effectieve anticonceptie tijdens de behandeling en gedurende minstens één maand na toediening van de laatste dosis Copiktra, namelijk twee betrouwbare anticonceptiemiddelen.

Anticonceptiepillen

Het is niet bekend of Copiktra de werkzaamheid van de anticonceptiepil vermindert. Als u de anticonceptiepil gebruikt terwijl u met Copiktra behandeld wordt, moet u ook een barrièremethode (zoals condooms) als voorbehoedsmiddel gebruiken. Vraag uw arts om advies.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Copiktra heeft naar verwachting geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosis Copiktra is 25 mg tweemaal daags, via de mond in te nemen. Uw arts kan echter uw dosis Copiktra wijzigen of u vragen om te stoppen met het gebruik van Copiktra als u bepaalde bijwerkingen krijgt. Wijzig uw dosis niet zelf en stop niet met het innemen van Copiktra zonder eerst met uw arts te spreken.

Slik de Copiktra-capsules in hun geheel door.

De capsules mogen niet in stukjes worden gedeeld, geopend of gekauwd. Neem Copiktra in met voedsel of tussen de maaltijden door. Vertel het aan uw arts of zorgverlener als u moeite heeft met het doorslikken van deze capsules.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel Copiktra heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker of ga naar de dichtstbijzijnde afdeling spoedeisende hulp. Neem het geneesmiddel en deze bijsluiter mee, zodat u gemakkelijk kunt beschrijven wat u heeft gebruikt.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Zorg ervoor dat u geen dosis Copiktra overslaat. Als u minder dan 6 uur te laat bent met het innemen van een dosis Copiktra, neem dan de gemiste dosis direct in en neem de volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip. Als u meer dan 6 uur te laat bent met het innemen van een dosis, wacht dan en neem de volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis in om een vergeten capsule in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van het geneesmiddel tenzij uw arts zegt dat u dit moet doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn.**Roep onmiddellijk medische hulp in als u een of meer van de volgende bijwerkingen opmerkt:**

- Koorts, rillingen of andere tekenen van een infectie
- Nieuwe of erger wordende diarree, ontlasting met slijm of bloed, of ernstige pijn in de buik (maagstreek)
- Nieuwe of erger wordende huiduitslag of andere huidreacties, waaronder:
 - pijnlijke plekken of zweren op de huid, de lippen of in de mond
 - ernstige huiduitslag met blaren of loslating van de huid
 - huiduitslag met jeuk en/of koorts
- Nieuwe of erger wordende hoest of ademhalingsproblemen

Andere bijwerkingen

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen

- Infecties van de bovenste en onderste luchtwegen, longontsteking (pneumonie)
- Te weinig van een bepaald type witte bloedcellen (neutropenie)
- Te weinig rode bloedcellen (bloedarmoede of anemie)
- Te weinig bloedplaatjes, cellen die een rol spelen bij de bloedstolling (trombocytopenie)
- Verminderde eetlust
- Hoofdpijn
- Kortademigheid (dyspneu)
- Hoesten
- Ontsteking van de darmen (colitis), diarree (waterige, dunne ontlasting of zachte ontlasting), overgeven, misselijkheid, buikpijn
- Moeite met ontlasten (obstipatie)
- Huiduitslag, soms met blaren
- Pijn in de spieren, botten (musculoskeletale pijn) en gewrichten (artralgie)

- Koorts
- Vermoeidheid of gevoel van zwakte
- Verhoogde concentratie van een specifiek eiwit in het bloed dat de werking van de alvleesklier meet
- Verhoogde concentraties van leverenzymen, gezien bij bloedonderzoek

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen

- Een infectie die zich kan verspreiden naar vitale organen, waardoor de organen niet goed functioneren (sepsis)
- Longontsteking (pneumonitis, gekenmerkt door hoesten en ademhalingsproblemen)

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen

- Ernstige en mogelijk fatale loslating van de huid (toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, huiduitslag met toename van het aantal witte bloedcellen [eosinofilie] en symptomen die het hele lichaam betreffen)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren onder 30 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is duvelisib. Elke harde capsule bevat 15 mg of 25 mg duvelisib (als monohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Inhoud van capsule: colloïdaal siliciumdioxide, crosprovidon, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose.
Omhulling van de capsule: gelatine, titaandioxide (E 171), rood ijzeroxide (E 172).
Zwarte drukinkt: schellakglazuur, zwart ijzeroxide (E 172), propyleenglycol, ammoniumhydroxide.

Hoe ziet Copiktra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Copiktra 15 mg, harde capsules

- Ondoorzichtige roze capsule waarop met zwarte inkt “duv 15 mg” is gedrukt.

- Verpakkingsgrootte: doos voor 28 dagen met 56 capsules (twee blisterverpakkingen met elk 28 capsules).

Copiktra 25 mg, harde capsules

- Ondoorzichtige capsule; het onderste deel is wit tot gebroken wit en er is met zwarte inkt “duv 25 mg” op gedrukt, de dop is oranje.
- Verpakkingsgrootte: doos voor 28 dagen met 56 capsules (twee blisterverpakkingen met elk 28 capsules).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Ierland

Fabrikant

Millmount Healthcare Limited (onder de handelsnaam PCI Pharma Services)
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Ierland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.