

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copiktra 15 mg cápsulas
Copiktra 25 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Copiktra 15 mg cápsulas

Cada cápsula contém 15 mg de duvelisib (sob a forma mono-hidratada)

Copiktra 25 mg cápsulas

Cada cápsula contém 25 mg de duvelisib (sob a forma mono-hidratada)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Copiktra 15 mg cápsulas

Cápsulas de gelatina, opacas, cor-de-rosa, tamanho n.º 2, marcadas com «duv 15 mg» a tinta preta. Dimensões: aproximadamente de 18 mm x 6 mm (comprimento e diâmetro).

Copiktra 25 mg cápsulas

Cápsulas de gelatina, opacas, brancas a esbranquiçadas e cor de laranja, tamanho n.º 2, marcadas com «duv 25 mg» a tinta preta. Dimensões: aproximadamente de 18 mm x 6 mm (comprimento e diâmetro).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Copiktra em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com:

- Leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante ou refratária após pelo menos duas terapêuticas prévias. (ver secções 4.4. e 5.1).
- Linfoma folicular (LF) refratário a pelo menos duas terapêuticas sistémicas prévias. (ver secções 4.4. e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Copiktra deve ser realizado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas anticancerígenas.

Posologia

A dose recomendada é de 25 mg de duvelisib duas vezes por dia. Um ciclo consiste em 28 dias. O tratamento deve ser mantido até à progressão da doença ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

Doses atrasadas ou esquecidas

Os doentes devem ser avisados de que, se uma dose for esquecida durante menos de 6 horas, a dose em falta deve ser tomada imediatamente e a dose seguinte deve ser tomada como habitualmente. Se uma dose for esquecida durante mais de 6 horas, os doentes devem ser aconselhados a aguardar e a tomar a dose seguinte à hora habitual.

Modificação da dose para utilização concomitante com inibidores do CYP3A4

A dose de Copiktra deve ser reduzida para 15 mg duas vezes por dia quando coadministrado com inibidores potentes do CYP3A4 (por ex., cetoconazol) [ver secção 4.5]. Não é necessário ajuste da dose quando coadministrado com inibidores moderados do CYP3A4 (por ex., fluconazol), mas as potenciais reações adversas do duvelisib devem ser monitorizadas atentamente.

Alterações da dose devido a reações adversas

As toxicidades devem ser geridas de acordo com a 1 com redução da dose, suspensão do tratamento ou descontinuação de Copiktra.

Tabela 1: Modificações da dose de Copiktra e gestão da toxicidade

Toxicidade	Grau da reação adversa	Gestão recomendada
Reações adversas não hematológicas		
Infeções	Infeção de grau 3 ou superior	<ul style="list-style-type: none">• Suspende Copiktra até à resolução• Retomar na mesma dose ou numa dose reduzida (25 mg ou 15 mg duas vezes por dia)
	Infeção clínica por CMV ou viremia (PCR ou teste de antigénio positivo)	<ul style="list-style-type: none">• Suspende Copiktra até à resolução• Retomar na mesma dose ou numa dose reduzida (25 mg ou 15 mg duas vezes por dia)• Se Copiktra for retomado, monitorizar os doentes quanto à reativação do CMV (por PCR ou teste de antigénio) pelo menos uma vez por mês. Nos estudos clínicos de LNHi, LF (IPI-145-06) e LLC/LLPC (IPI-145-07), o resultado do início com a mesma dose ou redução é comparável
	PPJ	<ul style="list-style-type: none">• Em caso de PPJ suspeita, suspende Copiktra até à avaliação• Em caso de PPJ confirmada, descontinuar Copiktra
Diarreia ou colite não infecciosa	Diarreia ligeira/moderada (Grau 1-2, até 6 defeções por dia acima dos valores basais) e responsiva a agentes antidiarreicos, OU Colite assintomática (Grau 1)	<ul style="list-style-type: none">• Sem alteração da dose• Iniciar terapêutica de suporte com agentes antidiarreicos, conforme apropriado• Monitorizar pelo menos semanalmente até à resolução
	Diarreia ligeira/moderada (Grau 1-2, até 6 defeções por dia acima dos valores basais) e não responsiva a agentes antidiarreicos	<ul style="list-style-type: none">• Suspende Copiktra até à resolução• Iniciar terapêutica de suporte com esteroides de ação entérica (por ex., budesonida)• Monitorizar pelo menos semanalmente até à resolução

Toxicidade	Grau da reação adversa	Gestão recomendada
		<ul style="list-style-type: none"> Retomar numa dose reduzida (15 mg duas vezes por dia)
	Dor abdominal, fezes com muco ou sangue, alteração dos hábitos intestinais, sinais peritoneais, OU Diarreia grave (Grau 3, >6 dejeções por dia acima dos valores basais)	<ul style="list-style-type: none"> Suspender Copiktra até à resolução Iniciar terapêutica de suporte com esteroides de ação entérica (por ex., budesonida) ou esteroides sistémicos Monitorizar pelo menos semanalmente até à resolução Retomar numa dose reduzida (15 mg duas vezes por dia) Para diarreia recorrente de Grau 3 ou colite recorrente de qualquer grau, descontinuar Copiktra
	Potencialmente fatal	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar Copiktra
Reações na pele	Grau 1-2	<ul style="list-style-type: none"> Sem alteração da dose Iniciar cuidados de suporte com emolientes, anti-histamínicos (para prurido) ou esteroides tópicos Monitorizar atentamente
	Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspender Copiktra até à resolução Rever todos os medicamentos concomitantes e descontinuar qualquer medicamento que possa contribuir para o acontecimento Iniciar cuidados de suporte com esteroides (tópicos ou sistémicos) e anti-histamínicos para prurido Monitorizar pelo menos semanalmente até à resolução Retomar numa dose reduzida (15 mg duas vezes por dia) Se a reação cutânea grave não melhorar, se se agravar ou reocorrer, descontinuar Copiktra
	Potencialmente fatal	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar Copiktra
	SSJ, NET, DRESS (qualquer grau)	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar Copiktra para qualquer grau
Pneumonite sem suspeita de causa infecciosa	Pneumonite sintomática moderada (Grau 2)	<ul style="list-style-type: none"> Suspender Copiktra Tratar com terapêutica sistémica com esteroides Se a pneumonite recuperar para Grau 0 ou 1, Copiktra pode ser retomado com uma dose reduzida (15 mg duas vezes por dia) Se a pneumonite não infecciosa reocorrer ou o doente não responder à terapêutica com esteroides, descontinuar Copiktra
	Pneumonite grave (Grau 3) ou potencialmente fatal	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar Copiktra Tratar com terapêutica sistémica com esteroides
Elevação da ALT/AST	3 a 5 × limite superior da normalidade (LSN) (Grau 2)	<ul style="list-style-type: none"> Manter a dose de Copiktra Monitorizar pelo menos semanalmente até ao retorno para < 3 × LSN
	> 5 a 20 × LSN (Grau 3)	<ul style="list-style-type: none"> Suspender Copiktra e monitorizar pelo menos semanalmente até ao retorno para < 3 × LSN

Toxicidade	Grau da reação adversa	Gestão recomendada
		<ul style="list-style-type: none"> Retomar Copiktra na mesma dose (25 mg duas vezes por dia) para a primeira ocorrência ou numa dose reduzida (15 mg duas vezes por dia) para a ocorrência subsequente
	> 20 × LSN (Grau 4)	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar Copiktra
Reações adversas hematológicas		
Neutropenia	Contagem absoluta de neutrófilos (CAN) 0,5 a 1,0 × 10 ⁹ /l	<ul style="list-style-type: none"> Manter a dose de Copiktra Monitorizar a CAN pelo menos semanalmente
	CAN inferior a 0,5 × 10 ⁹ /l	<ul style="list-style-type: none"> Suspender Copiktra. Monitorizar a CAN até > 0,5 × 10⁹ /l Retomar Copiktra na mesma dose (25 mg duas vezes por dia) para a primeira ocorrência ou numa dose reduzida (15 mg duas vezes por dia) para a ocorrência subsequente
Trombocitopenia	Contagem de plaquetas 25 a < 50 × 10 ⁹ /l (Grau 3) com hemorragia de Grau 1	<ul style="list-style-type: none"> Sem alteração da dose Monitorizar as contagens de plaquetas pelo menos semanalmente
	Contagem de plaquetas 25 a < 50 × 10 ⁹ /l (Grau 3) com hemorragia de Grau 2 ou Contagem de plaquetas < 25 × 10 ⁹ /l (Grau 4)	<ul style="list-style-type: none"> Suspender Copiktra Monitorizar as contagens de plaquetas até ≥ 25 × 10⁹ /l e resolução da hemorragia (se aplicável) Retomar Copiktra na mesma dose (25 mg duas vezes por dia) para a primeira ocorrência ou retomar numa dose reduzida (15 mg duas vezes por dia) para a ocorrência subsequente

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferase; CAN = contagem absoluta de neutrófilos; AST = aspartato aminotransferase; CMV = citomegalovírus; DRESS = reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos; PCR = reação em cadeia da polimerase; PPJ = pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*; SSJ = síndrome de Stevens-Johnson; NET = necrólise epidérmica tóxica; LSN = limite superior da normalidade

Nota: As doses suspensas durante > 42 dias devido a toxicidade relacionada com o tratamento resultarão na descontinuação permanente do tratamento

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste específico da dose em doentes idosos (≥ 65 anos) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado. Não existem dados disponíveis relativos a insuficiência renal grave e em fase terminal com ou sem diálise (ver secções 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário o ajuste da dose inicial em doentes com compromisso hepático nas Classes A, B e C de Child Pugh (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de duvelisib em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Não existe utilização relevante de duvelisib na população pediátrica para a indicação de LLC e LF.

Modo de administração

Copiktra destina-se a utilização oral e pode ser tomado com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras. Os doentes devem ser aconselhados a não abrir, partir ou mastigar as cápsulas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Aspetos gerais

A segurança e a eficácia de duvelisib após a utilização prévia de idelalisib não foram estabelecidas.

Infeções

Ocorreram infeções graves, incluindo infeções fatais, em doentes a receber duvelisib. As infeções graves mais frequentes foram pneumonia, sépsis e infeções das vias respiratórias inferiores. O tempo mediano até ao início de infeção de qualquer grau foi de 3 meses, tendo 75 % dos casos ocorrido no período de 6 meses (ver secção 4.8).

Quaisquer infeções devem ser tratadas antes do início do tratamento com duvelisib. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção, incluindo respiratórios, ao longo do tratamento. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente qualquer desenvolvimento ou agravamento de infeções (ver 1 para gestão).

Ocorreu pneumonia PPJ grave, incluindo pneumonia PPJ fatal, em doentes a tomar duvelisib. Por conseguinte, deve ser administrada profilaxia da PPJ a todos os doentes (ver 1). Ocorreu infeção/reativação do CMV em doentes a tomar duvelisib. Durante o tratamento, devem considerar-se antivirais profiláticos para prevenção da infeção por CMV, incluindo a reativação do CMV (ver 1).

Profilaxia recomendada

Quaisquer infeções devem ser tratadas antes do início do tratamento com duvelisib. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção, incluindo respiratórios, ao longo do tratamento. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente qualquer desenvolvimento ou agravamento de infeções (ver 1 para gestão).

Deve ser fornecida profilaxia da PPJ durante o tratamento com duvelisib. Após a conclusão do tratamento com duvelisib, a profilaxia da PPJ deve ser continuada até que a contagem absoluta de células T CD4+ seja superior a 200 células/ μ l.

O duvelisib deve ser suspenso em doentes com suspeita de PPJ de qualquer grau e descontinuado se a PPJ for confirmada.

Durante o tratamento com duvelisib, devem considerar-se antivirais profiláticos para prevenção da infeção por CMV, incluindo a reativação do CMV.

Diarreia ou colite

Ocorreu diarreia ou colite graves, incluindo diarreia ou colite fatais, em doentes a receber duvelisib. O tempo mediano até ao início de diarreia ou colite de qualquer grau foi de 4 meses, tendo 75 % dos casos ocorrido em 8 meses. A duração mediana do acontecimento foi de 0,5 meses. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar qualquer desenvolvimento ou agravamento de diarreia (ver 1 para gestão) (ver secção 4.8).

Reações na pele

Ocorreram reações na pele graves, incluindo reações na pele fatais, em doentes a receber duvelisib. Os casos fatais incluíram reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e necrólise epidérmica tóxica (NET). O tempo mediano até ao início de reação cutânea de qualquer grau foi de 3 meses, com uma duração mediana do acontecimento de 1 mês (ver secção 4.8).

As características de apresentação dos acontecimentos cutâneos graves foram descritas principalmente como pruríticas, eritematosas ou maculopapulares. As características de apresentação menos frequentes incluem exantema, descamação, eritrodermia, esfoliação cutânea, necrose dos queratinócitos e erupção cutânea papular. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar qualquer desenvolvimento ou agravamento de reações na pele (ver 1 para gestão). Todos os medicamentos concomitantes devem ser revistos e quaisquer medicamentos que possam contribuir para o acontecimento devem ser descontinuados.

Pneumonite

Ocorreu pneumonite grave, incluindo pneumonite fatal, sem causa infecciosa aparente, em doentes a receber duvelisib. O tempo mediano até ao início de pneumonite de qualquer grau foi de 4 meses, tendo 75 % dos casos ocorrido no período de 9 meses (ver secção 4.8). A duração mediana do acontecimento foi de 1 mês, com 75 % dos casos resolvidos em 2 meses (ver 1 para gestão).

Hepatotoxicidade

Desenvolveu-se elevação da ALT e/ou AST de Grau 3 e 4 em doentes a receber duvelisib. Dois por cento dos doentes tinham uma ALT ou AST superior a 3 x LSN e bilirrubina total superior a 2 x LSN. O tempo mediano até ao início de elevação das transaminases de qualquer grau foi de 2 meses, com uma duração mediana do acontecimento de 1 mês. A função hepática deve ser monitorizada mensalmente durante o tratamento com duvelisib, especialmente durante os primeiros três meses de tratamento. Esta diretriz aplica-se aos doentes que têm apenas elevação de ALT e AST.

Neutropenia

Ocorreu neutropenia de Grau 3 ou 4 em doentes a receber duvelisib. O tempo mediano até ao início de neutropenia de Grau ≥ 3 foi de 2 meses, tendo 75 % dos casos ocorrido no período de 4 meses. As contagens de neutrófilos devem ser monitorizadas pelo menos cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses de tratamento com duvelisib.

Indutores do CYP3A4

A exposição ao duvelisib pode ser reduzida quando coadministrado com indutores potentes do CYP3A. Uma vez que uma redução das concentrações plasmáticas de duvelisib pode resultar numa diminuição da eficácia, deve evitar-se a coadministração de duvelisib com indutores potentes do CYP3A (ver secção 4.5).

Substratos do CYP3A

O duvelisib e o seu principal metabolito, o IPI-656, são inibidores potentes do CYP3A4. Assim, o duvelisib tem o potencial para interagir com medicamentos que são metabolizados pelo CYP3A, o que poderá resultar num aumento das concentrações séricas do outro medicamento (ver secção 4.5). Quando o duvelisib é coadministrado com outros medicamentos, o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do outro medicamento deve ser consultado para obtenção das recomendações relativas à coadministração com inibidores do CYP3A4. O tratamento concomitante de duvelisib com substratos sensíveis do CYP3A deve ser evitado e, se possível, devem ser utilizados medicamentos alternativos menos sensíveis à inibição do CYP3A4.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do duvelisib

Indutores potentes e moderados do CYP3A4

A coadministração de 600 mg de rifampicina uma vez por dia, um indutor potente do CYP3A, durante 7 dias com uma dose oral única de 25 mg de duvelisib em adultos saudáveis (N = 13) diminuiu a $C_{\text{máx}}$ do duvelisib em 66 % e a AUC em 82 %. A coadministração com um indutor potente do CYP3A diminui a área sob a curva (AUC) do duvelisib (ver secção 5.2), o que pode reduzir a eficácia do duvelisib. Deve evitar-se a coadministração de duvelisib com indutores potentes do CYP3A4 (por ex., apalutamida, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína, rifampicina, hiperício).

A coadministração de 200 mg de etravirina duas vezes por dia, um indutor moderado do CYP3A, durante 10 dias com uma dose oral única de 25 mg de duvelisib em adultos saudáveis (N = 20) diminuiu a $C_{\text{máx}}$ do duvelisib em 16 % e a AUC em 35 %. A coadministração de duvelisib com indutores moderados do CYP3A diminui a AUC do duvelisib para menos de 1,5 vezes e a redução da dose não é recomendada. Exemplos de indutores moderados do CYP3A4 são bosentano, efavirenz, etravirina, fenobarbital, primidona. Se tiver de ser utilizado um indutor moderado do CYP3A4, o doente deve ser monitorizado atentamente quanto a potencial falta de eficácia. Exemplos: bosentano, efavirenz, etravirina, fenobarbital, primidona.

Inibidores potentes e moderados do CYP3A

A coadministração de um inibidor potente do CYP3A cetoconazol (a 200 mg duas vezes por dia (BID) durante 5 dias), com uma dose oral única de 10 mg de duvelisib em adultos saudáveis (n = 16) aumentou a $C_{\text{máx}}$ do duvelisib em 1,7 vezes e a AUC em 4 vezes. Devido à autoinibição do CYP3A4 dependente do tempo, a suscetibilidade do duvelisib a inibidores moderados e potentes do CYP3A4 diminui em condições de estado estacionário. Com base em modelação e simulação farmacocinética com base fisiológica (PBPK), estima-se que o aumento na exposição ao duvelisib seja aproximadamente 1,6 vezes no estado estacionário em doentes oncológicos quando utilizado concomitantemente com inibidores potentes do CYP3A4, tais como o cetoconazol e o itraconazol.

A dose de duvelisib deve ser reduzida para 15 mg duas vezes por dia quando coadministrado com um inibidor potente do CYP3A4 (ver secção 4.2) (por ex., cetoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, cobicistate, voriconazol e posaconazol, e sumo de toranja).

A modelação e simulação PBPK estimou não haver efeito clinicamente significativo nas exposições ao duvelisib de inibidores moderados do CYP3A4 utilizados concomitantemente. A redução da dose de duvelisib não é necessária quando coadministrado com inibidores moderados do CYP3A4 (ver secção 4.2) (por ex., aprepitant, ciprofloxacina, conivaptano, crizotinib, ciclosporina, diltiazem, dronedarona, eritromicina, fluconazol, fluvoxamina, imatinib, tofisopam, verapamilo)

Efeito do duvelisib na farmacocinética de outros medicamentos

Substratos do CYP3A4

A coadministração de doses múltiplas de 25 mg de duvelisib BID durante 5 dias com uma dose única oral de 2 mg de midazolam, um substrato sensível do CYP3A4, em adultos saudáveis (N = 14), aumentou a AUC do midazolam em 4,3 vezes e a $C_{\text{máx}}$ em 2,2 vezes. Simulações PBPK em doentes oncológicos em condições de estado estacionário mostraram que a $C_{\text{máx}}$ e a AUC do midazolam aumentariam aproximadamente 2,5 vezes e ≥ 5 vezes, respetivamente. Deve evitar-se a coadministração de midazolam com duvelisib.

O duvelisib e o seu principal metabolito, o IPI-656, são inibidores potentes do CYP3A4. Deve considerar-se a redução da dose do substrato do CYP3A4 quando coadministrado com duvelisib, especialmente para medicamentos com índice terapêutico estreito. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de toxicidades do substrato sensível do CYP3A coadministrado. Os exemplos de substratos sensíveis incluem: alfentanilo, avanafil, bupirone, conivaptano, darifenacina, darunavir, ebastina, everolimus, ibrutinib, lomitapida, lovastatina, midazolam, naloxegol, nisoldipina, saquinavir, sinvastatina, sirolimus, tacrolimus, tipranavir, triazolam, vardenafil, budesonida, dasatinib, dronedarona, eletriptano, eplerenona, felodipina, indinavir, lurasidona, maraviroc, quetiapina,

sildenafil, ticagrelor, tolvaptano. Os exemplos de substratos moderadamente sensíveis incluem: alprazolam, aprepitant, atorvastatina, colquicina, eliglustato, pimozida, rilpivirina, rivaroxabano, tadalafil. Esta lista não é exaustiva e destina-se a servir apenas de orientação. O RCM do outro medicamento deve ser consultado para obtenção de recomendações relativas à coadministração com inibidores do CYP3A4 (ver secção 4.4).

Contraceptivos hormonais

Desconhece-se se o duvelisib reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais. Por conseguinte, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais devem ser aconselhadas a adicionar um método de barreira como segunda forma de contraceção (ver secção 4.6).

Inibidores da bomba de protões

A análise farmacocinética da população (POPPK) demonstrou que os inibidores da bomba de protões (IBP) não afetam a exposição de COPIKTRA. Os IBP podem ser coadministrados com duvelisib

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de duvelisib em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva em exposições clinicamente relevantes (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Copiktra durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o duvelisib e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente em amamentação. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Copiktra e, pelo menos, por um mês após a última dose.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em seres humanos sobre o efeito do duvelisib na fertilidade. Em ratos, mas não em macacos, foram observados efeitos nos testículos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Copiktra sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas (incidência $\geq 20\%$) são diarreia ou colite, neutropenia, erupção cutânea, fadiga, pirexia, tosse, náuseas, infeção das vias respiratórias superiores, pneumonia, dor musculoesquelética e anemia.

As reações adversas graves mais frequentemente notificadas foram pneumonia, colite e diarreia.

Tabela de reações adversas

As reações adversas notificadas com o tratamento com duvelisib estão listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência na 2. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2: Reações adversas medicamentosas notificadas em doentes com neoplasias malignas hematológicas medicados com duvelisib (N=442)

Classes de sistemas de órgãos/termo preferido ou reação adversa	Todos os graus	Grau 3 ou mais
Infeções e infestações		
Infeção do trato respiratório inferior ¹	Muito frequentes	Frequentes
Sépsis	Frequentes	Frequentes
Infeção do trato respiratório superior ¹	Muito frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Neutropenia ¹	Muito frequentes	Muito frequentes
Anemia ¹	Muito frequentes	Muito frequentes
Trombocitopenia ¹	Muito frequentes	Muito frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Diminuição do apetite	Muito frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso		
Cefaleias ¹	Muito frequentes	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Dispneia ¹	Muito frequentes	Frequentes
Pneumonite ²	Frequentes	Frequentes
Tosse ¹	Muito frequentes	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais		
Diarreia/Colite ³	Muito frequentes	Muito frequentes
Náuseas ¹	Muito frequentes	Pouco frequentes
Vómitos	Muito frequentes	Frequentes
Dor abdominal ¹	Muito frequentes	Frequentes
Obstipação	Muito frequentes	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Erupção cutânea ⁴	Muito frequentes	Frequentes
Prurido ¹	Frequentes	Pouco frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Dor musculoesquelética ¹	Muito frequentes	Frequentes
Artralgia	Muito frequentes	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Pirexia	Muito frequentes	Frequentes
Fadiga ¹	Muito frequentes	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico		
Aumento da lipase	Frequentes	Frequentes
Aumento das transaminases ⁵	Muito frequentes	Frequentes

¹ Termo agrupado para reações com múltiplos termos preferidos

² Pneumonite inclui os termos preferidos: pneumonite, doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar

³ Diarreia ou colite inclui os termos preferidos: colite, enterocolite, colite microscópica, colite ulcerosa, diarreia, diarreia hemorrágica

⁴ Erupção cutânea inclui os termos preferidos: dermatite (incluindo alérgica, esfoliativa, perivascular), eritema (incluindo multiforme), erupção cutânea (incluindo esfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular e papular, pruriginosa, pustulosa), necrólise epidérmica tóxica e erupção cutânea tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos, erupção medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson.

⁵ A elevação das transaminases inclui os termos preferidos: aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento das transaminases, hipertransaminasemia, lesão hepatocelular, hepatotoxicidade

Nota: As doses suspensas durante > 42 dias devido a toxicidade relacionada com o tratamento resultarão na descontinuação permanente do tratamento

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

As infeções graves mais frequentes foram pneumonia, sépsis e infeções das vias respiratórias inferiores. O tempo mediano até ao início de infeção de qualquer grau foi de 3 meses (intervalo: 1 dia a 32 meses), tendo 75 % dos casos ocorrido no período de 6 meses. As infeções devem ser tratadas antes do início do tratamento com duvelisib. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar quaisquer sinais e sintomas de desenvolvimento ou agravamento de uma infeção.

Para gestão de infeções, ver secções 4.2 (1) e 4.4.

Diarreia e colite

O tempo mediano até ao início de diarreia ou colite de qualquer grau foi de 4 meses (intervalo: 1 dia a 33 meses), tendo 75 % dos casos ocorrido em 8 meses. A duração mediana do acontecimento foi de 0,5 meses (intervalo: 1 dia a 29 meses; percentil 75: 1 mês). Os doentes devem ser aconselhados a comunicar qualquer desenvolvimento ou agravamento de diarreia.

Pneumonite não infecciosa

O tempo mediano até ao início de pneumonite de qualquer grau foi de 4 meses (intervalo: 9 dias a 27 meses), tendo 75 % dos casos ocorrido no período de 9 meses. A duração mediana do acontecimento foi de 1 mês, com 75 % dos casos resolvidos em 2 meses.

O duvelisib deve ser suspenso em doentes que apresentem sinais e sintomas pulmonares novos ou progressivos, tais como tosse, dispneia, hipoxia, infiltrados intersticiais num exame radiológico ou um declínio superior a 5 % na saturação de oxigénio e avaliar em relação a etiologia. Se a pneumonite for infecciosa, os doentes podem ser reiniciados com duvelisib na dose anterior assim que a infeção, os sinais e os sintomas pulmonares se resolverem.

Reações na pele graves

O tempo mediano até ao início de reação cutânea de qualquer grau foi de 3 meses (intervalo: 1 dia a 29 meses, percentil 75: 6 meses), com uma duração mediana do acontecimento de 1 mês (intervalo: 1 dia a 37 meses, percentil 75: 2 meses). As reações na pele graves incluem erupção cutânea, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrose Epidérmica Tóxica (NET) e Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (DRESS).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para pesquisa de toxicidade (ver secção 4.8). Em caso de sobredosagem, devem ser fornecidas medidas gerais de suporte e tratamento. O doente deve ser monitorizado quanto a sinais e sintomas, parâmetros laboratoriais e sinais vitais.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da fosfatidilinositol 3-cinase (Pi3K), código ATC: L01EM04

Mecanismo de ação

O duvelisib é um inibidor duplo da fosfatidilinositol 3-cinase p110 δ (PI3K- δ) e PI3K- γ . A inibição da PI3K- δ reduz diretamente a proliferação e a sobrevivência de linhagens de células B malignas e células tumorais primárias de LLC, enquanto a inibição da PI3K- γ reduz a atividade de células T CD4+ e macrófagos no microambiente tumoral para suportar as células B malignas. Com 25 mg BID, os níveis plasmáticos de duvelisib podem não ser suficientemente elevados para causar uma inibição sustentada da PI3K- γ , e a contribuição da inibição da PI3K- γ para a eficácia pode ser limitada.

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de doses múltiplas de 25 e 75 mg de duvelisib BID no intervalo QT corrigido (QTc) foi avaliado em doentes com neoplasias hematológicas previamente tratadas. Não foram observados aumentos de > 20 ms no intervalo QTc.

Eficácia clínica na LLC/LLPC recidivante ou refratária

IPI-145-07

Um ensaio clínico aberto, multicêntrico e aleatorizado (Estudo IPI-145-07) comparou duvelisib versus ofatumumab em 319 doentes adultos com LLC (N = 312) ou LLPC (N = 7) após pelo menos uma terapêutica prévia. Os doentes não eram adequados para o tratamento com um regime análogo à base de purina (de acordo com as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network ou da European Society for Medical Oncology), incluindo recidiva \leq 36 meses de um regime de quimio-imunoterapia à base de purina ou recidiva \leq 24 meses de um regime de monoterapia à base de purina. Os doentes que receberam anteriormente inibidores da BTK ou da PI3K foram excluídos do ensaio. Nenhum dos doentes incluídos recebeu terapêutica prévia com inibidores da BCL-2.

O estudo aleatorizou doentes com uma relação de 1:1 para receberem duvelisib 25 mg BID até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou ofatumumab durante 7 ciclos. O ofatumumab foi administrado por via intravenosa numa dose inicial de 300 mg, seguida uma semana mais tarde por 2000 mg uma vez por semana para 7 doses e, em seguida, 2000 mg uma vez a cada 4 semanas para 4 doses adicionais. Não foi permitido o tratamento com ofatumumab para além de 7 ciclos e nenhum doente recebeu mais de 7 ciclos de ofatumumab.

Na população global do estudo (160 aleatorizados para o duvelisib, 159 para o ofatumumab), a idade mediana dos doentes era de 69 anos (intervalo: 39 a 90 anos), com 68 % dos doentes com mais de 65 anos, 60 % eram do sexo masculino e 92 % têm uma capacidade funcional do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1. 61 % dos doentes tinham estágio Rai \geq I e 39 % tinham estágio Binet \geq B. A percentagem de doentes com IGHV não mutada (V-111 da cadeia pesada de Ig) foi de 71 %. Trinta e oito por cento (38 %) receberam 1 linha terapêutica prévia e 62 % receberam 2 ou mais linhas prévias. Noventa e quatro por cento (94 %) dos doentes receberam tratamento prévio com alquilantes, tendo 38 % dos doentes recebido tratamento prévio com bendamustina; 80 % dos doentes receberam tratamento prévio com rituximab. 60 % no braço de duvelisib e 71 % no braço de ofatumumab tiveram tratamento prévio com análogos da purina (mas não eram refratários como definido pelos critérios IwCCL). No início do estudo, 46 % dos doentes tinham, pelo menos, um tumor \geq 5 cm, 24 % dos doentes tinham uma deleção 17p documentada, 32 % dos doentes tinham uma deleção 17p e/ou mutação TP53 documentada e 23 % tinham uma deleção 11q documentada. O tempo mediano desde o diagnóstico inicial foi de 7 anos (intervalo: 0,3 a 34,7 anos). O tempo mediano desde o diagnóstico de recidiva/refratário mais recente foi de 2,4 meses (intervalo: 0,2 a 80,2 meses). O tempo mediano desde a terapêutica sistémica mais recente foi de 19,5 meses (intervalo: 0,5 a 148,8 meses).

Durante o tratamento aleatorizado, a duração mediana da exposição ao duvelisib foi de 12 meses (intervalo: 0,2 a 37), com 72 % dos doentes a receber pelo menos 6 meses e 49 % a receber pelo menos 12 meses de duvelisib. A duração mediana da exposição ao ofatumumab foi de 5 meses (intervalo: < 0 1 a 6).

A aprovação de Copiktra baseia-se na análise de eficácia e segurança de doentes com pelo menos 2 linhas prévias de terapêutica, em que a relação benefício/risco pareceu ser maior nesta população mais fortemente pré-tratada, em comparação com a população total do ensaio.

Neste subgrupo de doentes com pelo menos 2 linhas prévias de terapêutica (95 aleatorizados para o duvelisib, 101 para o ofatumumab), a idade mediana dos doentes foi de 69 anos (intervalo: 40 a 90 anos), com 70 % dos doentes com mais de 65 anos, 59 % eram do sexo masculino e 88 % tinham uma capacidade funcional do ECOG de 0 ou 1. 62 % dos doentes tinham estágio Rai \geq I e 38 % tinham estágio Binet \geq B. A percentagem de doentes com IGHV não mutada (V-111 da cadeia pesada de Ig) foi de 69 %. Quarenta e seis por cento (46 %) receberam 2 linhas prévias de terapêutica e 54 % receberam 3 ou mais linhas prévias. Noventa e seis por cento (96 %) dos doentes receberam tratamento prévio com alquilantes, tendo 51 % dos doentes recebido tratamento prévio com bendamustina; 86 % dos doentes receberam tratamento prévio com rituximab. 70 % no braço de duvelisib e 77 % no braço de ofatumumab tiveram tratamento prévio com análogos da purina (mas não eram refratários como definido pelos critérios IwCCLL). No início do estudo, 52 % dos doentes tinham, pelo menos, um tumor \geq 5 cm, 22 % dos doentes tinham uma deleção 17p documentada, 31 % dos doentes tinham uma deleção 17p e/ou mutação TP53 documentada e 27 % dos doentes tinham uma deleção 11q documentada. O tempo mediano desde o diagnóstico inicial foi de 8 anos (intervalo: 0,9 a 34,7 anos). O tempo mediano desde o diagnóstico de recidiva/refratário mais recente foi de 2,6 meses (intervalo: 0,2 a 69 meses). O tempo mediano desde a terapêutica sistémica mais recente foi de 15,5 meses (intervalo: 0,5 a 107,2 meses).

Durante o tratamento aleatorizado, a duração mediana da exposição ao duvelisib foi de 13 meses (intervalo: 0,2 a 37), com 80 % dos doentes a receber pelo menos 6 meses e 52 % a receber pelo menos 12 meses de duvelisib. A duração mediana da exposição ao ofatumumab foi de 5 meses (intervalo: < 0 1 a 6).

A eficácia baseou-se no endpoint primário de sobrevivência livre de progressão (SLP) avaliado por um Comité de Revisão Independente (CRI). Os doentes em ambos os braços continuaram a ser seguidos quanto a progressão da doença após a descontinuação do tratamento aleatorizado até ao início da terapêutica anticancerígena subsequente. Outras medidas de eficácia incluíram a taxa de resposta global. Os endpoints de eficácia de taxa de resposta global e sobrevivência global foram designados como principais endpoints de eficácia secundários e deveriam ser testados sequencialmente apenas se o endpoint primário de SLP fosse significativo.

Os resultados são apresentados na Tabela 3 e Figura 1 para o subconjunto de doentes com pelo menos duas terapêuticas prévias.

Tabela 3: Eficácia na LLC após pelo menos duas terapêuticas prévias (IPI-145-07)

Resultado	Duvelisib N = 95	Ofatumumab N = 101
SLP segundo o CRI		
SLP mediana (IC 95 %), meses ^a	16,4 (12,0, 20,5)	9,1 (7,9, 10,7)
Hazard Ratio (IC 95 %), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,4 (0,27, 0,59)	
valor de p	<0,0001	
Taxa de resposta segundo o CRI		
TRG, n (%) ^c (IC 95 %)	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)
valor de p	<0,0001	

Resultado	Duvelisib N = 95	Ofatumumab N = 101
Sobrevivência global (SG^d)		
SG Mediana (IC 95 %), meses ^a	45,2 (35,9, 59,7)	46,9 (33,3, 75,0)
Hazard Ratio (IC 95 %), ^b Duvelisib/ofatumumab valor de p	1,1 (0,7, 1,6) 0,6065	

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; CRI = Comitê de Revisão Independente; SLP = sobrevivência livre de progressão; RP = resposta parcial

^a Estimativa de Kaplan-Meier

^b Modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado utilizando estratos de aleatorização como utilizado para a aleatorização

^c Critérios de resposta IWCLL ou IWG revistos, com modificação para linfocitose relacionada com o tratamento

^d A análise da SG inclui dados de indivíduos que receberam ofatumumab no Estudo e que receberam subsequentemente duvelisib num estudo de extensão, com base na análise de intenção de tratar. Os indivíduos em ambos os braços continuaram a ser seguidos quanto à SG após descontinuação do tratamento aleatorizado, independentemente das terapêuticas subsequentes recebidas. A SG foi atualizada segundo a análise final, com todos os doentes fora do estudo.

Tabela 4: Resumo da SLP e das taxas de resposta na terapêutica de subgrupos em pacientes com pelo menos duas terapias prévias – (IPI-145-07)

Resultado segundo o CRI	Duvelisib	Ofatumumab
Deleção 17p/mutação TP53	N=29	N=30
SLP mediana (IC 95 %), meses ^a	12,8 (8,9, 22,1)	8,7 (5,3, 12,6)
Hazard Ratio(IC 95 %), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,36 (0,18, 0,72)	
TRG, (IC 95 %) ^c	72,4 (56,1, 88,7)	36,7 (19,4, 53,9)
Idade ≥65 anos	N=68	N=69
SLP mediana (IC 95 %), meses ^a	16,4 (10,4, 24,0)	9,2 (8,7, 10,8)
Hazard Ratio (IC 95 %), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,38 (0,24, 0,61)	
TRG, (IC 95 %) ^c	77,9 (68,1, 87,8)	39,1 (27,6, 50,6)
IGHV não mutada	N=65	N=70
SLP mediana (IC 95 %), meses ^a	17,4 (12,0, 24,0)	9,0 (7,3, 10,7)
Hazard Ratio (IC 95 %), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,27 (0,17, 0,45)	
TRG, (IC 95 %) ^c	86,2 (77,8, 94,6)	40 (28,5, 51,5)

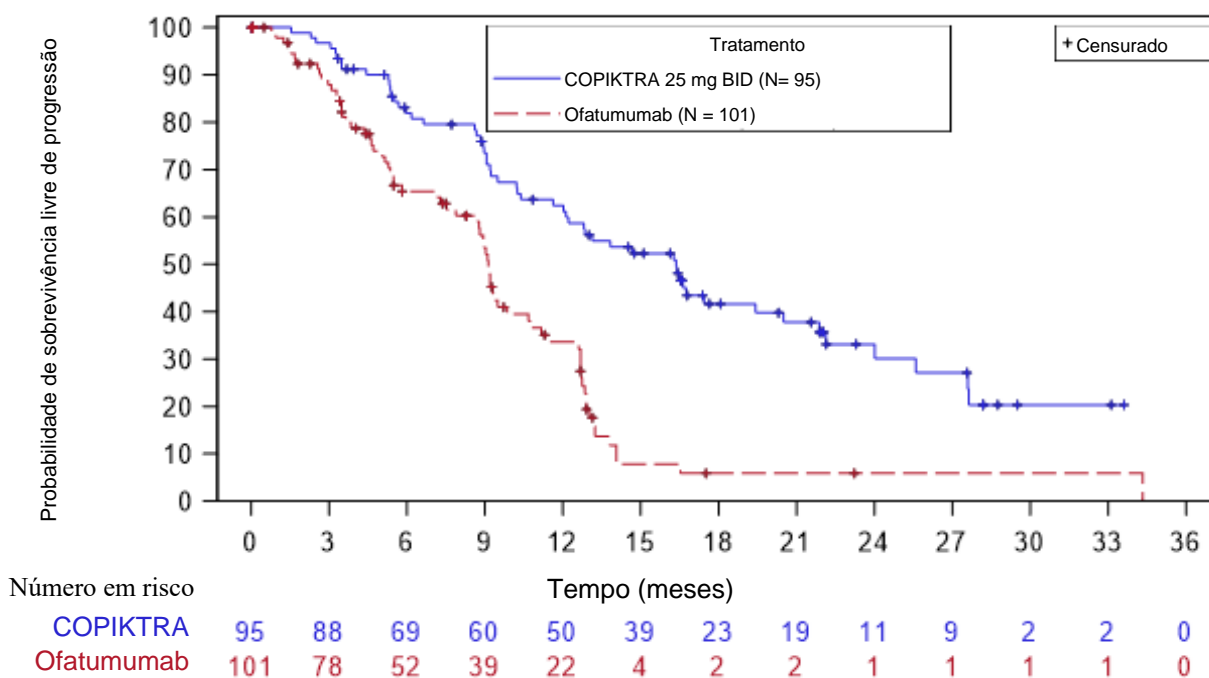
Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; CRI = Comitê de Revisão Independente; SLP = sobrevivência livre de progressão

^a Estimativa de Kaplan-Meier

^b Modelo de riscos proporcionais de Cox

^c Critérios de resposta IWCLL ou IWG revistos, com modificação para linfocitose relacionada com o tratamento

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da SLP segundo o CRI em doentes com pelo menos duas terapêuticas prévias (IPI-145-07)



Eficácia clínica no linfoma folicular (LF) recidivante ou refratário

IPI-145-06

A eficácia do duvelisib em doentes com LF previamente tratados baseia-se num ensaio multicêntrico de braço único (Estudo IPI-145-06). Neste estudo, foi administrado duvelisib 25 mg BID em 129 doentes com linfoma não-Hodgkin de células B indolente (LNHi, incluindo: LF, n = 83; LLPC, n = 28; e linfoma da zona marginal [LZM], n = 18) refratários ao rituximab e à quimioterapia ou à radioimunoterapia. A doença refratária foi definida como menos de uma remissão parcial ou recidiva no período de 6 meses após a última dose. O ensaio excluiu doentes com LF de Grau 3b, transformação em linfoma de grandes células, transplante alogénico prévio e exposição prévia a um inibidor da PI3K ou a um inibidor da tirosina cinase de Bruton.

A idade mediana era de 65 anos (intervalo: 30 a 90 anos), com 50 % dos indivíduos com mais de 65 anos e 14 % dos indivíduos com 75 anos ou mais, 68 % eram do sexo masculino e 40 % tinham doença volumosa avaliada no início do estudo (lesão-alvo \geq 5 cm). Os doentes tinham uma mediana de 3 linhas prévias de terapêutica (intervalo: 1 a 18), sendo 96 % refratários à última terapêutica e 77 % refratários a 2 ou mais linhas prévias de terapêutica. Noventa e oito por cento (98 %) dos doentes eram refratários ao rituximab e 91 % eram refratários a um agente alquilante. A maioria dos doentes (aproximadamente 75 %) apresentou recidiva precoce (ausência de resposta ao tratamento ou doença progressiva [DP] ou tempo até ao tratamento seguinte inferior a 2 anos) após o seu primeiro regime de tratamento. O tempo mediano desde o diagnóstico inicial foi de 4,5 anos (intervalo de 4 meses a 27 anos). A maioria dos doentes (95 %) tinha uma capacidade funcional ECOG de 0 ou 1.

A duração mediana da exposição ao duvelisib foi de 7 meses (intervalo: 0,4 a 45,5), com 53 % dos doentes a receber pelo menos 6 meses e 26 % a receber pelo menos 12 meses de duvelisib.

A eficácia baseou-se no endpoint primário de taxa de resposta global. Os endpoints secundários foram a sobrevivência livre de progressão, a duração da resposta avaliada por um CRI e a sobrevivência global (Tabela 5).

Tabela 5: Eficácia em doentes com pelo menos duas terapias prévias, LF recidivante ou refratário (IPI-145-06)

Endpoint	
LF	N=73
TRG, n (%) ^a	29 (40)
IC 95 %	31 (54)
RC, n (%)	0
RP, n (%)	29 (40)
Duração da resposta	
Intervalo, meses	0,0 ⁺ a 41,9
DR Mediana (IC 95 %), meses ^b	10,01 (6,3, NE)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; CRI = Comité de Revisão Independente; TRG = taxa de resposta global; RP = resposta parcial

^a Segundo o CRI de acordo com os critérios do Revised International Working Group

^b Estimativa de Kaplan-Meier

⁺ Denota observação censurada

Idosos

Os ensaios clínicos de duvelisib incluíram 270 doentes (61 %) com idade igual ou superior a 65 anos e 104 (24 %) com idade igual ou superior a 75 anos. Não foram observadas diferenças importantes na eficácia ou segurança entre doentes com idade inferior a 65 anos e doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Não é necessário um ajuste específico da dose em doentes idosos (≥ 65 anos) (ver secção 5.2).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com duvelisib para o tratamento de neoplasias malignas de células B maduras em todos os subgrupos da população pediátrica desde o nascimento até aos 18 anos de idade (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição ao duvelisib aumentou de forma proporcional à dose num intervalo de doses de 8 mg a 75 mg (0,3 a 3 vezes a dose recomendada) após uma dose única. A proporcionalidade da dose não foi estabelecida após doses múltiplas.

No estado estacionário após a administração de 25 mg BID de duvelisib em doentes, a média geométrica (CV %) da concentração máxima ($C_{m\acute{a}x}$) foi de 1,5 (64 %) $\mu\text{g/ml}$ e a AUC foi de 7,9 (77 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta de 25 mg de duvelisib após uma dose oral única em voluntários saudáveis foi de 42 %. O tempo mediano até à concentração máxima ($T_{m\acute{a}x}$) foi observado entre 1 e 2 horas nos doentes.

Efeito dos alimentos

O duvelisib pode ser administrado independentemente da ingestão de alimentos. A administração de uma dose única de duvelisib com uma refeição rica em gorduras (a gordura representou aproximadamente 50 % do teor calórico total da refeição) diminuiu a $C_{m\acute{a}x}$ em aproximadamente 37 % e diminuiu a AUC em aproximadamente 6 %, em relação às condições de jejum.

Distribuição

A ligação do duvelisib às proteínas é superior a 95 %. A razão média sangue para plasma foi de 0,5. A média geométrica (CV %) do volume de distribuição aparente no estado estacionário (V_{ss}/F) é de 28,5 l (62 %).

Biotransformação

O duvelisib é metabolizado principalmente pelo citocromo P450 CYP3A4. O principal metabolito é o IPI-656, que é farmacologicamente inativo em níveis de exposição clinicamente observados.

Eliminação

A média geométrica (CV %) da depuração sistêmica aparente no estado estacionário é de 4,2 l/h (56 %) em doentes com linfoma ou leucemia. A média geométrica (CV %) da semivida de eliminação do duvelisib é de 4,7 horas (57 %) durante 0-8 horas após a dose.

Excreção

Após uma dose oral única de 25 mg de duvelisib radiomarcado, 79 % da radioatividade foi excretada nas fezes (11 % na forma inalterada) e 14 % foi excretada na urina (1 % na forma inalterada). Estes dados foram determinados em indivíduos saudáveis.

Estudos de interação medicamentosa *in vitro*

O duvelisib é um substrato da glicoproteína-P (gp-P) e da proteína resistente ao cancro da mama (BCRP). O duvelisib é altamente absorvido após uma dose oral, pelo que não é esperado qualquer efeito clinicamente relevante dos inibidores da gp-P e da BCRP.

Estudos *in vitro* combinados com dados farmacocinéticos (PK) *in vivo* em humanos sugeriram que são improváveis interações medicamentosas clinicamente relevantes do duvelisib e do seu principal metabolito IPI-656 com substratos do OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP ou gp-P. Por conseguinte, não são considerados necessários estudos de interação com gpP, BCRP e CYP2C8.

Tanto o duvelisib como o IPI-656 foram determinados como inibidores diretos do CYP2C8 e do CYP3A4, bem como inibidores do CYP3A4 dependentes do metabolismo (Consulte a secção 4.5). As simulações indicaram que, em doses supraterapêuticas, o duvelisib pode ser um inibidor ligeiro do CYP2C8, o que é considerado improvável que resulte em interações clinicamente relevantes.

Populações especiais

A idade (18 a 90 anos), o sexo, a raça, o compromisso renal (depuração da creatinina de 23 a 80 ml/min), o compromisso hepático (Classe A, B e C de Child Pugh) e o peso corporal (40 a 154 kg) não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo na exposição ao duvelisib.

A farmacocinética do duvelisib foi altamente variável em indivíduos com compromisso hepático moderado e grave. A média geométrica da $AUC_{0-\infty}$ do duvelisib em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave foi inferior (dentro de 20 %), em comparação com a exposição observada em indivíduos saudáveis e foi 89 %, 94 % e 81 % da exposição observada em indivíduos saudáveis e não é considerada clinicamente significativa. As exposições em indivíduos com compromisso moderado e grave foram altamente variáveis (CV % 46 – 67 %) e estes doentes devem ser monitorizados atentamente quanto a acontecimentos adversos (ver secção 4.4).

As exposições obtidas em doentes oncológicos foram aproximadamente 2 vezes superiores às exposições observadas em indivíduos saudáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos cinomolgos, os efeitos adversos estiveram principalmente relacionados com a farmacologia exagerada esperada, incluindo efeitos adversos nos tecidos linfoides, na medula óssea e nos parâmetros hematológicos em exposições de duvelisib livre 8 a 16 vezes, correspondendo a duvelisib total 2 a 11 vezes a Dose Máxima Recomendada em Humanos (DMRH) de 25 mg BID no ser humano.

O duvelisib não causou danos genéticos em ensaios *in vitro* ou *in vivo*.

Em estudos de determinação do intervalo de dosagem e em estudos principais de toxicidade no desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, o duvelisib (fração livre) induziu toxicidade no desenvolvimento embriofetal apenas em margens de exposição plasmática livre de >25 vezes de 25 mg BID no ser humano (MRHD), correspondendo a 4 a 5 vezes as concentrações plasmáticas totais.

Não foram realizados estudos de fertilidade com o duvelisib. Foram observados resultados histológicos em ratos macho e fêmea nos estudos de toxicidade de dose repetida e incluíram os testículos (atrofia epitelial seminífera, diminuição do peso, testículos moles) e o epidídimo (tamanho pequeno, oligo/aspermia) em machos e os ovários (diminuição do peso) e o útero (atrofia) em fêmeas.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o duvelisib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo das cápsulas

Dióxido de silício coloidal
Crospovidona
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina

Invólucro das cápsulas

Gelatina
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro vermelho (E 172)

Tinta de impressão preta

Goma-laca
Óxido de ferro negro (E 172)
Propilenoglicol
Hidróxido de amônio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Copiktra 15 mg cápsulas

4 anos

Copiktra 25 mg cápsulas

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Copiktra 15 mg cápsulas

Blisters de PVC/PE/PCTFE / alumínio resistentes à abertura por crianças.

Apresentação: Embalagem de 28 dias contendo 56 cápsulas (2 blisters com 28 cápsulas cada).

Copiktra 25 mg cápsulas

Blisters de PVC/PE/PCTFE / alumínio resistentes à abertura por crianças.

Apresentação: Embalagem de 28 dias contendo 56 cápsulas (2 blisters com 28 cápsulas cada).

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1542/001

EU/1/21/1542/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de maio de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Millmount Healthcare Limited (que atua sob o nome comercial PCI Pharma Services)
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Copiktra 15 mg cápsulas
duvelisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 15 mg de duvelisib (sob a forma mono-hidratada)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

56 cápsulas (2 blisters de 28 cápsulas cada)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1542/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Copiktra 15 mg cápsulas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM DE REVESTIMENTO EXTERIOR QUE
CONTÉM A EMBALAGEM BLISTER**

EMBALAGEM DE REVESTIMENTO EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copiktra 15 mg cápsulas
duvelisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 15 mg de duvelisib (sob a forma mono-hidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

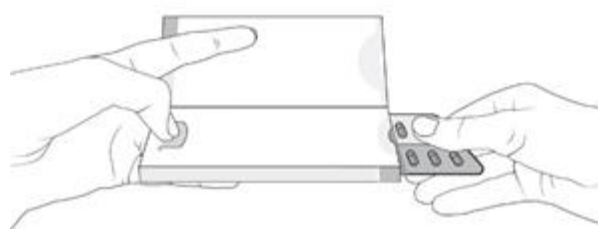
4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

1. Premir e manter premido aqui



INSTRUÇÕES DE ABERTURA

1. Carregue suavemente no botão com a unha do polegar e mantenha-o premido.
2. Retire o cartão da medicação.
3. Encontre a cápsula diária correta no cartão blister, pressione e tome a cápsula.
4. Para fechar, empurre o cartão blister de volta para a embalagem.

2. Retirar aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1542/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copiktra 15 mg cápsulas
duvelisib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Secura Bio Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copiktra 25 mg cápsulas
duvelisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 25 mg de duvelisib (sob a forma mono-hidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 cápsulas (2 blisters de 28 cápsulas cada)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1542/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Copiktra 25 mg cápsulas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM DE REVESTIMENTO EXTERIOR QUE
CONTÉM A EMBALAGEM BLISTER**

EMBALAGEM DE REVESTIMENTO EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copiktra 25 mg cápsulas
duvelisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 25 mg de duvelisib (sob a forma mono-hidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

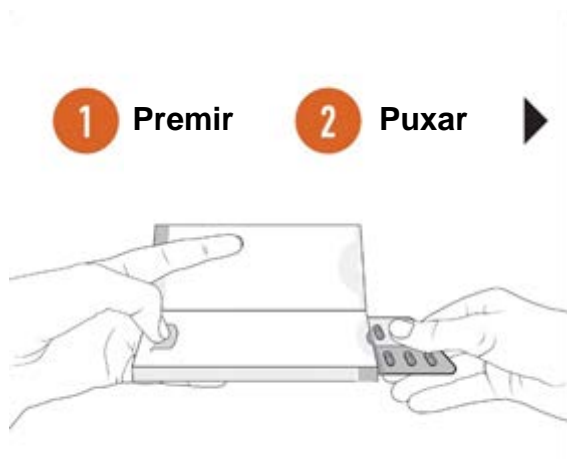
4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

1. Premir e manter premido aqui



INSTRUÇÕES DE ABERTURA

1. Carregue suavemente no botão com a unha do polegar e mantenha-o premido.
2. Retire o cartão da medicação.
3. Encontre a cápsula diária correta no cartão blister, pressione e tome a cápsula.
4. Para fechar, empurre o cartão blister de volta para a embalagem.

2. Retirar aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1542/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copiktra 25 mg cápsulas
duvelisib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Secura Bio Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Copiktra 15 mg cápsulas

Copiktra 25 mg cápsulas

duvelisib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Copiktra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Copiktra
3. Como tomar Copiktra
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Copiktra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Copiktra e para que é utilizado

Copiktra é um medicamento contra o cancro que contém a substância ativa duvelisib. Atua bloqueando os efeitos das enzimas necessárias para o crescimento e a sobrevivência dos linfócitos B (um tipo de glóbulo branco). Estas enzimas estão hiperativas em certos glóbulos brancos cancerosos e, através do seu bloqueio, Copiktra pode matar e reduzir o número de linfócitos B cancerosos.

Copiktra é utilizado no tratamento de cancros dos linfócitos B denominados

- leucemia linfocítica crónica (ou linfoma linfocítico de pequenas células)
- leucemia folicular.

Nestas doenças, os linfócitos B multiplicam-se muito rapidamente e vivem demasiado tempo, de modo que existem demasiados destes linfócitos no sangue ou nos gânglios linfáticos. Copiktra é utilizado em doentes que receberam anteriormente pelo menos 2 outras terapêuticas que não funcionaram ou deixaram de funcionar.

2. O que precisa de saber antes de tomar Copiktra

Não tome Copiktra

- se tem alergia ao duvelisib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de tomar Copiktra.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Copiktra,

- se tiver uma infeção. A infeção deve ser tratada antes de começar a tomar Copiktra.

- se tiver problemas intestinais
- se tiver problemas pulmonares ou respiratórios

Infeções

A ocorrência de infeções é frequente durante o tratamento com Copiktra, e podem ser graves e levar à morte. Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver febre, arrepios ou outros sinais de infeção durante o tratamento com Copiktra. O seu médico poderá receitar-lhe outro medicamento enquanto estiver a tomar Copiktra, para prevenir determinados tipos de infeção.

Diarreia ou inflamação do intestino

A ocorrência de diarreia ou inflamação do seu intestino (colite) é frequente durante o tratamento com Copiktra, e pode ser grave e levar à morte. Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico se desenvolver diarreia ou agravamento da mesma, se tiver muco ou sangue quando for à casa de banho, ou se tiver dor abdominal (na zona do estômago) grave. O seu médico ou farmacêutico deve receitar-lhe medicamentos para ajudar a sua diarreia e avaliá-lo pelo menos semanalmente. Se a sua diarreia for grave ou se os medicamentos antidiarreicos não funcionarem, poderá necessitar de tratamento com um medicamento esteroide.

Reações na pele

Copiktra pode causar erupções na pele e outras reações na pele que podem ser graves e levar à morte. Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico se desenvolver erupções cutâneas ou agravamento das mesmas, ou outras reações na pele durante o tratamento com Copiktra, incluindo:

- úlceras ou feridas dolorosas na pele, nos lábios ou na boca
- erupção cutânea grave com bolhas ou descamação da pele
- erupção cutânea com comichão
- erupção cutânea com febre

O seu médico poderá necessitar de receitar medicamentos, incluindo um medicamento esteroide, para tratar a sua erupção cutânea ou outras reações na pele.

Inflamação dos pulmões

Copiktra pode causar inflamação dos seus pulmões que pode ser grave e levar à morte. Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico se tiver tosse recente ou agravamento da tosse ou dificuldade em respirar. O seu médico pode fazer testes para verificar os seus pulmões se tiver problemas respiratórios. O seu médico pode tratá-lo com um medicamento esteroide se desenvolver inflamação dos pulmões que não se deve a uma infeção.

Aumento das enzimas do fígado

Copiktra pode causar anomalias nas análises ao sangue do seu fígado. O seu médico irá verificar se há problemas de fígado durante o seu tratamento com Copiktra. Informe imediatamente o seu médico se tiver quaisquer sintomas de problemas no fígado, incluindo amarelecimento da sua pele ou da parte branca dos seus olhos (icterícia), dor abdominal, nódoas negras ou hemorragias mais facilmente do que o normal.

Contagens sanguíneas

Podem ocorrer contagens baixas de glóbulos brancos (neutropenia) e diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia ou falta de sangue) em doentes tratados com Copiktra. Ambos podem ser graves. O seu médico irá verificar regularmente as suas contagens sanguíneas. Informe imediatamente o seu médico se tiver febre ou quaisquer sinais de infeção, se sentir cansaço ou tonturas ou se tiver dores de cabeça.

Se tiver algum dos efeitos secundários graves acima mencionados durante o tratamento com Copiktra, o seu médico pode suspender o tratamento, alterar a dose de Copiktra ou interromper completamente o tratamento com Copiktra.

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade porque o mesmo não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Copiktra

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto deve-se ao facto de Copiktra poder afetar a forma como outros medicamentos atuam e de outros medicamentos poderem afetar a forma como Copiktra atua.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes:

- **alfentanilo, fentanilo, metadona, buprenorfina/naloxona**, medicamentos utilizados para o alívio da dor
- **alfuzosina**, um medicamento utilizado para tratar o aumento de tamanho da próstata
- **amiodarona, bepridil, disopiramida, lidocaína, quinidina**, medicamentos utilizados para tratar problemas de coração
- **amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo**, medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial elevada e problemas de coração
- **amprenavir, atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir**, medicamentos utilizados para tratar infeções pelo VIH
- **aprepitant**, um medicamento utilizado para prevenir vómitos
- **boceprevir, telaprevir**, medicamentos utilizados para tratar a hepatite C
- **bosentano**, um medicamento utilizado para tratar a hipertensão pulmonar, uma doença dos pulmões que dificulta a respiração
- **budesonida, fluticasona**, medicamentos esteroides utilizados para tratar a febre dos fenos e a asma, e **salmeterol**, utilizado para tratar a asma
- **buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, medicamentos utilizados para tratar doenças do sistema nervoso
- **carbamazepina, mefenitoína, fenitoína**, medicamentos utilizados para prevenir convulsões
- **ciclosporina, sirolimus, tacrolimus**, medicamentos utilizados para prevenir a rejeição de órgãos após um transplante
- **ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, nafcilina, telitromicina**, medicamentos utilizados para tratar infeções bacterianas
- **cisaprida**, um medicamento utilizado para aliviar certos problemas de estômago
- **colquicina**, um medicamento utilizado para tratar a gota
- **conivaptano**, um medicamento para tratar problemas de coração
- **dabigatran, varfarina**, medicamentos utilizados para prevenir os coágulos sanguíneos
- **dasatinib, imatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastina, vincristina**, medicamentos utilizados para tratar o cancro
- **di-hidroergotamina, ergotamina**, medicamentos utilizados para tratar a enxaqueca
- **fluconazol, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol**, medicamentos utilizados para tratar infeções por fungos
- **midazolam, triazolam**, quando tomados por via oral (pela boca) para ajudar a dormir ou aliviar a ansiedade
- **modafinil**, um medicamento utilizado para tratar sonolência excessiva
- **contracetivos hormonais orais ou implantados**, utilizados para prevenir a gravidez
- **pimozida**, um medicamento utilizado para tratar pensamentos ou sentimentos anormais
- **quetiapina**, um medicamento utilizado para tratar a esquizofrenia, a doença bipolar e a perturbação depressiva grave
- **rifabutina, rifampicina**, medicamentos utilizados para tratar infeções bacterianas, incluindo a tuberculose
- **sildenafil, tadalafil**, medicamentos utilizados para tratar a impotência e a hipertensão pulmonar, uma doença dos pulmões que causa dificuldade em respirar
- **medicamentos «estatinas», tais como atorvastatina, lovastatina, sinvastatina**, utilizados para diminuir o colesterol
- **Hipericão (*Hypericum perforatum*)**, uma planta medicinal utilizada para tratar a depressão e a ansiedade
- **trazodona**, um medicamento utilizado para tratar a depressão

Copiktra com alimentos e bebidas

Evite beber sumo de toranja. O sumo de toranja pode afetar a forma como Copiktra atua.

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento. Deve ser realizado um teste de gravidez antes de tomar Copiktra.

A utilização de Copiktra deve ser evitada durante a gravidez.

Se engravidar durante o tratamento com Copiktra, informe o seu médico o mais rapidamente possível.

Amamentação

Desconhece-se se Copiktra passa para o leite materno. Não amamente durante o tratamento com Copiktra e durante pelo menos 1 mês após a última dose.

Contraceção

Utilize métodos contraceptivos eficazes, que incluam duas formas de contraceção fiável, durante o tratamento e por, pelo menos, 1 mês após receber a última dose de Copiktra.

Pílulas contraceptivas

Desconhece-se se Copiktra reduz a eficácia da pílula contraceptiva. Se estiver a tomar a pílula contraceptiva enquanto estiver a receber tratamento com Copiktra, terá também de utilizar um método contraceptivo de barreira (como preservativos). Aconselhe-se com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Copiktra tenha efeitos sobre a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como tomar Copiktra

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose recomendada de Copiktra é de 25 mg por via oral (pela boca), duas vezes por dia. No entanto, o seu médico poderá alterar a sua dose de Copiktra ou pedir-lhe para parar de tomar Copiktra se tiver efeitos indesejáveis especiais. Não altere a sua dose ou pare de tomar Copiktra sem falar primeiro com o seu médico.

Engula as cápsulas de Copiktra inteiras.

Não abra, parta ou mastigue as cápsulas. Pode tomar Copiktra com alimentos ou entre as refeições. Informe o seu médico ou cuidador se tiver problemas em engolir estas cápsulas.

Se tomar mais Copiktra do que deveria

Se tomar uma dose excessiva de Copiktra, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico ou dirija-se ao serviço de urgência do hospital mais próximo. Leve o medicamento e este folheto consigo para que possa descrever facilmente o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Copiktra

Tome cuidado para não se esquecer de tomar uma dose de Copiktra. No caso de se esquecer de tomar uma dose de Copiktra menos de 6 horas após a hora habitual, tome a dose esquecida imediatamente e depois tome a dose seguinte como é habitual. No caso de se esquecer de tomar uma dose mais de 6 horas após a hora habitual, aguarde e tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma cápsula que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Copiktra

Não deixe de tomar este medicamento, a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves.

Obtenha ajuda médica imediatamente se tiver algum dos seguintes sintomas:

- Febre, arrepios ou outros sinais de uma infecção
- Desenvolvimento ou agravamento de diarreia, fezes com muco ou sangue ou dor abdominal (na área do estômago) grave
- Desenvolvimento ou agravamento de erupções cutâneas, ou outras reações na pele incluindo
 - úlceras ou feridas dolorosas na pele, nos lábios ou na boca
 - erupção cutânea grave com bolhas ou descamação da pele
 - erupção cutânea com comichão e/ou febre
- Tosse recente ou agravamento da tosse ou dificuldade em respirar

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- Infecções das vias respiratórias superior e inferior, infecção pulmonar (pneumonia)
- Diminuição de alguns glóbulos brancos (neutropenia)
- Diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia)
- Diminuição das células do sangue que ajudam o sangue a coagular (trombocitopenia)
- Diminuição do apetite
- Dores de cabeça
- Falta de ar (dispneia)
- Tosse
- Inflamação dos intestinos (colite), diarreia (fezes líquidas, soltas ou moles), vômitos, náuseas, dor de estômago
- Dificuldade em defecar (obstipação)
- Erupção cutânea por vezes com bolhas
- Dor nos músculos, ossos (dor musculoesquelética) e articulações (artralgia)
- Febre
- Sensação de cansaço ou fraqueza
- Aumento do nível de uma proteína específica no sangue que mede a função do pâncreas
- Aumento dos níveis das enzimas hepáticas observado nas análises ao sangue

Frequentes: podem afetar 1 em cada 10 pessoas

- A infecção pode espalhar-se para órgãos vitais, fazendo com que os órgãos não funcionem adequadamente (sépsis)
- Inflamação dos pulmões (pneumonite, caracterizada por tosse e dificuldade em respirar)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Descamação grave e possivelmente fatal da pele (necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, erupção cutânea medicamentosa com aumento dos glóbulos brancos (eosinofilia) e sintomas que afetam todo o corpo)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Copiktra

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Copiktra

- A substância ativa é o duvelisib. Cada cápsula contém 15 mg ou 25 mg de duvelisib (sob a forma mono-hidratada).
- Os outros componentes são:
Conteúdo das cápsulas: dióxido de silício coloidal, crospovidona, estearato de magnésio, celulose microcristalina.
Invólucro das cápsulas: gelatina, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro vermelho (E 172).
Tinta de impressão preta: goma laca, óxido de ferro negro (E 172), propilenoglicol, hidróxido de amónio.

Qual o aspeto de Copiktra e conteúdo da embalagem

Copiktra 15 mg cápsulas

- Cápsula cor-de-rosa opaca com «duv 15 mg» impresso no corpo a tinta preta.
- Apresentação: Embalagem de 28 dias contendo 56 cápsulas (2 blisters com 28 cápsulas cada).

Copiktra 25 mg cápsulas

- Cápsula opaca com um corpo branco a esbranquiçado e cabeça cor de laranja com «duv 25 mg» impresso no corpo a tinta preta.
- Apresentação: Embalagem de 28 dias contendo 56 cápsulas (2 blisters com 28 cápsulas cada).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

Fabricante

Millmount Healthcare Limited (que atua sob o nome comercial PCI Pharma Services)
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>