

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Copiktra 15 mg capsule

Copiktra 25 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Copiktra 15 mg capsule

Fiecare capsulă conține 15 mg duvelisib (sub formă de monohidrat)

Copiktra 25 mg capsule

Fiecare capsulă conține 25 mg duvelisib (sub formă de monohidrat)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Copiktra 15 mg capsule

Capsule gelatinoase, opace, de culoare roz, mărimea nr. 2, inscripționate cu cerneală neagră cu „duv 15 mg”. Dimensiuni: aproximativ 18 mm x 6 mm (lungime și diametru).

Copiktra 25 mg capsule

Capsule gelatinoase, opace, de culoare albă până la aproape albă și portocalie, mărimea nr. 2, inscripționate cu cerneală neagră cu „duv 25 mg”. Dimensiuni: aproximativ 18 mm x 6 mm (lungime și diametru).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Copiktra în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu:

- Leucemie limfocitară cronică (LLC) recidivată sau refractară, după cel puțin două tratamente anterioare (vezi și pct. 4.4 și 5.1).
- Limfom folicular (LF) care este refractar la cel puțin două tratamente sistemice anterioare (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Copiktra trebuie efectuat de un medic cu experiență în utilizarea tratamentelor împotriva cancerului.

Doze

Doza recomandată este de 25 mg duvelisib, de două ori pe zi. Un ciclu cuprinde 28 de zile. Tratamentul trebuie continuat până la evoluția bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Doze întârziate sau omise

Pacienții trebuie instruiți ca, dacă omit o doză și au trecut mai puțin de 6 ore, să ia imediat doza omisă, iar doza următoare să o ia ca de obicei. Dacă o doză este omisă și au trecut mai mult de 6 ore, pacienții trebuie instruiți să aștepte și să ia doza următoare la ora obișnuită.

Modificarea dozei pentru utilizarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4

Doza de Copiktra trebuie redusă la 15 mg de două ori pe zi când se administrează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol) [vezi pct. 4.5]. Nu este necesară nicio ajustare a dozei la administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu fluconazol), dar reacțiile adverse potențiale la duvelisib trebuie monitorizate cu atenție.

Modificările dozei pentru reacții adverse

Toxicitățile trebuie abordate conform Tabelul 1, cu reducerea dozei, întârzierea tratamentului sau oprirea administrării Copiktra.

Tabelul 1: Modificările dozei de Copiktra și abordarea toxicității

Toxicitate	Gradul reacției adverse	Abordare recomandată
Reacții adverse non-hematologice		
Infecții	Infecție de gradul 3 sau mai mare	<ul style="list-style-type: none">Se suspendă tratamentul cu Copiktra până la remitereSe reia cu aceeași doză sau cu doză redusă (25 mg sau 15 mg de două ori pe zi)
	Infecție cu CMV manifestată clinic sau viremie CMV (test PCR sau antigen pozitiv)	<ul style="list-style-type: none">Se suspendă tratamentul cu Copiktra până la remitereSe reia cu aceeași doză sau cu doză redusă (25 mg sau 15 mg de două ori pe zi)Dacă se reia administrarea Copiktra, pacienții trebuie monitorizați pentru reactivarea CMV (prin testul PCR sau antigen) cel puțin lunar. În studiile clinice pentru indicațiile LNHi, LF (IPI-145-06) și LLC/LLS (IPI-145-07), rezultatele pentru începerea readministrării cu aceeași doză și începerea readministrării cu o doză redusă sunt comparabile
	PJP	<ul style="list-style-type: none">În cazurile suspectate cu PJP, se suspendă tratamentul cu Copiktra până la evaluareÎn cazurile confirmate cu PJP, se oprește administrarea Copiktra
Diaree sau colită neinfecțioasă	Diaree ușoară/moderată (gradul 1-2, până la 6 scaune pe zi în plus față de numărul de referință) și responsabilă la agenți antidiareici SAU Colită asimptomatică (de gradul 1)	<ul style="list-style-type: none">Nicio modificare a dozeiSe începe tratamentul suportiv cu agenți antidiareici, după cazSe monitorizează cel puțin săptămânal, până la remitere

Toxicitate	Gradul reacției adverse	Abordare recomandată
	Diaree ușoară/moderată (gradul 1-2, până la 6 scaune pe zi în plus față de nivelul de referință) și neresponsivă la agenți antidiareici	<ul style="list-style-type: none"> • Se suspendă tratamentul cu Copiktra până la remitere • Se începe tratamentul suportiv cu steroizi cu acțiune enterică (de exemplu budesonidă) • Se monitorizează cel puțin săptămânal, până la remitere • Se reia administrarea cu o doză redusă (15 mg de două ori pe zi)
	Dureri abdominale, scaun cu mucus sau sânge, modificări ale tranzitului intestinal, semne peritoneale SAU Diaree severă (gradul 3, >6 scaune pe zi față de nivelul de referință)	<ul style="list-style-type: none"> • Se suspendă tratamentul cu Copiktra până la remitere • Se începe tratamentul suportiv cu steroizi cu acțiune enterică (de exemplu budesonidă) sau cu steroizi sistemici • Se monitorizează cel puțin săptămânal, până la remitere • Se reia administrarea cu o doză redusă (15 mg de două ori pe zi) • Pentru diaree de gradul 3 recurentă sau colită recurentă de orice grad, se oprește administrarea Copiktra
	Care pune în viața pericol	<ul style="list-style-type: none"> • Se oprește administrarea Copiktra
Reacții cutanate	Gradul 1-2	<ul style="list-style-type: none"> • Nicio modificare a dozei • Se începe tratamentul suportiv cu emoliente, antihistaminice (pentru prurit) sau steroizi topici • Se monitorizează cu atenție
	Gradul 3	<ul style="list-style-type: none"> • Se suspendă tratamentul cu Copiktra până la remitere • Se revizuiesc toate terapiile concomitente și se oprește administrarea oricărui medicament care ar fi putut contribui la eveniment • Se începe tratamentul suportiv cu steroizi (topici sau sistemici) și antihistaminice pentru prurit • Se monitorizează cel puțin săptămânal, până la remitere • Se reia administrarea cu o doză redusă (15 mg de două ori pe zi) • Dacă reacția cutanată nu se ameliorează, se agravează sau reapare, se oprește administrarea Copiktra
	Care pune viața în pericol	<ul style="list-style-type: none"> • Se oprește administrarea Copiktra
	SJS, NET, DRESS (orice grad)	<ul style="list-style-type: none"> • Se oprește administrarea Copiktra, pentru orice grad
Pneumonită fără cauză infecțioasă suspectată	Pneumonită simptomatică moderată (gradul 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Se suspendă tratamentul cu Copiktra • Tratament cu steroizi sistemici • Dacă pneumonita se remite până la gradul 0 sau 1, administrarea Copiktra poate fi reluată cu doza redusă (15 mg de două ori pe zi) • Dacă pneumonita neinfecțioasă reapare sau pacientul nu răspunde la tratamentul cu steroizi, se oprește administrarea Copiktra

Toxicitate	Gradul reacției adverse	Abordare recomandată
	Pneumonită severă (gradul 3) sau care pune viața în pericol	<ul style="list-style-type: none"> Se oprește administrarea Copiktra Tratament cu steroizi sistemici
Creștere a valorilor serice ale ALT/AST	3 până la $5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN (gradul 2))	<ul style="list-style-type: none"> Se menține doza de Copiktra Se monitorizează cel puțin săptămânal, până la revenirea la $< 3 \times$ LSVN
	> 5 până la $20 \times$ LSVN (gradul 3)	<ul style="list-style-type: none"> Se suspendă tratamentul cu Copiktra și se monitorizează cel puțin săptămânal, până la revenirea la $< 3 \times$ LSVN Se reia administrarea Copiktra cu aceeași doză (25 mg de două ori pe zi) la prima apariție sau cu o doză redusă (15 mg de două ori pe zi) la următoarea apariție
	$> 20 \times$ LSVN (gradul 4)	<ul style="list-style-type: none"> Se oprește administrarea Copiktra
Reacții adverse hematologice		
Neutropenie	Numărul absolut de neutrofile (NAN) 0,5 până la $1,0 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Se menține doza de Copiktra Se monitorizează NAN cel puțin săptămânal
	NAN sub $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Se suspendă tratamentul cu Copiktra. Se monitorizează NAN până la $> 0,5 \times 10^9/l$ Se reia administrarea Copiktra cu aceeași doză (25 mg de două ori pe zi) la prima apariție sau cu o doză redusă (15 mg de două ori pe zi) la următoarea apariție
Trombocitopenie	Numărul de trombocite 25 până la $< 50 \times 10^9/l$ (gradul 3) cu hemoragie de gradul 1	<ul style="list-style-type: none"> Nicio modificare a dozei Se monitorizează numărul de trombocite cel puțin săptămânal
	Numărul de trombocite 25 până la $< 50 \times 10^9/l$ (gradul 3) cu hemoragie de gradul 2 sau Numărul de trombocite $< 25 \times 10^9/l$ (gradul 4)	<ul style="list-style-type: none"> Se suspendă tratamentul cu Copiktra Se monitorizează numărul de trombocite până ce devine $\geq 25 \times 10^9/l$ și până la remiterea sângerării (dacă este cazul) Se reia administrarea Copiktra cu aceeași doză (25 mg de două ori pe zi) la prima apariție sau cu o doză redusă (15 mg de două ori pe zi) la următoarea apariție

Abrevieri: ALT = alanin aminotransferază; NAN = numărul absolut de neutrofile; AST = aspartat aminotransferază; CMV = citomegalovirus; DRESS = erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (drug reaction with eosinophilia and systemic systems); LSVN = limita superioară a valorilor normale; PCR = reacție de polimerizare în lanț; PJP = pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*; SJS = sindrom Stevens-Johnson; NET = necroliză epidermică toxică

Notă: Suspendarea administrării dozelor timp de > 42 zile din cauza toxicității asociate tratamentului va duce la oprirea definitivă a tratamentului

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea specifică a dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Nu sunt disponibile date privind insuficiența renală în stadiu terminal, cu sau fără dializă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică de clasă Child-Pugh A, B și C (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea duvelisibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Duvelisibul nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul LLC și LF.

Mod de administrare

Copiktra se administrează pe cale orală și se poate administra cu sau fără alimente. Capsulele trebuie înghițite întregi. Pacienții trebuie sfătuiți să nu deschidă, să nu rupă și să nu mestece capsulele.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Aspecte generale

Siguranța și eficacitatea duvelisibului după tratamentul anterior cu idelalisib nu au fost stabilite.

Infecții

La pacienții tratați cu duvelisib au survenit infecții grave, inclusiv letale. Cele mai frecvente infecții grave au fost pneumonie, sepsis și infecții ale căilor respiratorii inferioare. Timpul median până la debutul infecției de orice grad a fost de 3 luni, cu 75 % din cazuri survenite în decurs de 6 luni (vezi pct. 4.8).

Orice infecții trebuie tratate înainte de inițierea tratamentului cu duvelisib. Pe toată durata tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru detectarea infecției, incluzând semnele și simptomele respiratorii. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze prompt orice infecții noi sau agravate (vezi 1 pentru abordare).

La pacienții tratați cu duvelisib a survenit pneumonie cu PJP gravă, inclusiv letală. De aceea, tuturor pacienților trebuie să li se administreze tratament profilactic pentru PJP (vezi 1). La pacienții tratați cu duvelisib a survenit reactivarea/infecția cu CMV. În timpul tratamentului, trebuie luat în considerare tratamentul profilactic cu antivirale pentru prevenirea infecției cu CMV, inclusiv pentru prevenirea reactivării infecției cu CMV (vezi 1).

Profilaxie recomandată

Orice infecții trebuie tratate înainte de inițierea tratamentului cu duvelisib. Pe toată durata tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru detectarea infecției, incluzând semnele și simptomele respiratorii. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze prompt orice infecții noi sau agravate (vezi 1 pentru abordare).

În timpul tratamentului cu duvelisib, trebuie să se asigure profilaxia pentru infecția cu PJP. După încheierea tratamentului cu duvelisib, profilaxia infecției cu PJP trebuie continuată până ce numărul absolut de limfocite T CD4+ este mai mare de 200 celule/ μ l.

Tratamentul cu duvelisib trebuie suspendat la pacienții cu suspiciune de infecție cu PJP de orice grad și trebuie oprit în cazul confirmării infecției cu PJP.

În cursul tratamentului cu duvelisib, trebuie luat în considerare tratamentul profilactic cu antivirale pentru prevenirea infecției cu CMV, inclusiv pentru prevenirea reactivării infecției cu CMV.

Diaree sau colită

La pacienții tratați cu duvelisib au survenit diaree sau colită grave, inclusiv letale. Timpul median până la debutul diareii sau colitei de orice grad a fost de 4 luni, cu 75 % din cazuri survenite într-un interval de 8 luni. Durata mediană a evenimentului a fost de 0,5 luni. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice diaree nou apărută sau agravată (vezi 1 pentru abordare) (vezi pct. 4.8).

Reacții cutanate

La pacienții tratați cu duvelisib au survenit reacții cutanate grave, inclusiv letale. Cazurile letale au inclus reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) și necroliză epidermică toxică (NET). Timpul median până la debutul reacției cutanate de orice grad a fost de 3 luni, cu o durată mediană a evenimentului de 1 lună (vezi pct. 4.8).

Caracteristicile de prezentare pentru evenimentele cutanate grave au fost descrise în principal ca fiind de tip pruriginos, eritematos sau maculo-papular. Caracteristicile de prezentare mai puțin frecvente au inclus exantem, descuamare, eritrodermie, exfoliere a pielii, necroza keratinocitelor și erupție cutanată papulară. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze prompt orice reacții cutanate nou apărute sau agravate (vezi 1 pentru abordare). Toate medicamentele administrate concomitent trebuie revizuite, iar tratamentul cu orice medicamente care pot contribui la eveniment trebuie întrerupt.

Pneumonită

La pacienții tratați cu duvelisib a survenit pneumonită gravă, inclusiv letală, fără o cauză infecțioasă aparentă. Timpul median până la debutul pneumoniei de orice grad a fost de 4 luni, cu 75 % din cazuri survenite în decurs de 9 luni (vezi pct. 4.8). Durata mediană a evenimentului a fost de 1 lună, iar în 75 % din cazuri s-a remis într-un interval de 2 luni (vezi 1 pentru abordare).

Hepatotoxicitate

La pacienții tratați cu duvelisib a survenit creșterea valorilor serice ale ALT și/sau AST de gradul 3 sau 4. Două procente din pacienți au prezentat atât valori serice ale ALT, cât și ale AST mai mari de 3 x LSVN și o concentrație plasmatică a bilirubinei totale mai mare decât 2 x LSVN. Timpul median până la debutul creșterii valorilor serice ale transaminazelor de orice grad a fost de 2 luni, cu o durată mediană a evenimentului de 1 lună. În cursul tratamentului cu duvelisib trebuie monitorizată funcția hepatică, în special în primele trei luni de tratament, cu regularitate lunară. Această recomandare este valabilă pentru pacienții care prezintă doar creștere a valorilor serice ale ALT și AST.

Neutropenie

La pacienții tratați cu duvelisib a survenit neutropenie de gradul 3 sau 4. Timpul median până la debutul neutropeniei de gradul ≥ 3 a fost de 2 luni, cu 75 % din cazuri survenite în decurs de 4 luni. Numărul neutrofilelor trebuie monitorizat cel puțin o dată la 2 săptămâni în primele 2 luni de tratament cu duvelisib.

Inductori ai CYP3A4

Este posibil ca expunerea la duvelisib să fie redusă când este administrat concomitent cu inductori puternici ai CYP3A. Deoarece reducerea concentrațiilor plasmatice ale duvelisibului poate determina scăderea eficacității, trebuie evitată administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.5).

Substraturi ale CYP3A

Duvelisibul și metabolitul său principal, IPI-656, sunt inhibitori puternici ai CYP3A4. Ca urmare, duvelisibul are potențial de a interacționa cu medicamente care sunt metabolizate prin intermediul CYP3A, ceea ce poate duce la creșterea concentrațiilor serice ale celuilalt medicament (vezi pct. 4.5).

Când duvelisibul este administrat concomitent cu alte medicamente, trebuie să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru celălalt medicament, pentru recomandări cu privire la administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4. Tratamentul concomitent cu duvelisib și substraturi sensibile ale CYP3A trebuie evitat și, dacă este posibil, trebuie utilizate medicamente alternative, care sunt mai puțin sensibile la inhibarea CYP3A4.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii duvelisibului

Inductori puternici și moderați ai CYP3A4

Administrarea rifampinei, un inductor puternic al CYP3A, în doză de 600 mg o dată pe zi, timp de 7 zile, concomitent cu o doză unică de 25 mg duvelisib administrată oral, la adulți sănătoși (N = 13), a scăzut C_{max} a duvelisibului cu 66 % și ASC cu 82 %. Administrarea concomitentă cu un inductor puternic al CYP3A reduce aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a duvelisibului (vezi pct. 5.2), ceea ce poate reduce eficacitatea duvelisibului. Administrarea concomitentă a duvelisibului cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu apalutamidă, carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenitoină, rifampină, sunătoare) trebuie evitată.

Administrarea de etravirină, un inductor moderat al CYP3A, în doză de 200 mg de două ori pe zi, timp de 10 zile, concomitent cu o doză unică de 25 mg duvelisib administrată oral, la adulți sănătoși (N = 20), a redus C_{max} al duvelisibului cu 16 % și ASC cu 35 %. Administrarea concomitentă a duvelisibului cu inductori moderați ai CYP3A reduce ASC a duvelisibului la un nivel mai mic decât de 1,5 ori, iar reducerea dozei nu este recomandată. Exemple de inductori moderați ai CYP3A4 sunt bosentan, efavirenz, etravirină, fenobarbital, primidonă. Dacă utilizarea concomitentă a unui inductor moderat al CYP3A4 este necesară, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, pentru a identifica lipsa potențială a eficacității. Exemple: bosentan, efavirenz, etravirină, fenobarbital, primidonă.

Inhibitori puternici și moderați ai CYP3A

Administrarea de ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A (în doză de 200 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile,) concomitent cu o doză unică de 10 mg duvelisib administrată oral, la adulți sănătoși (n = 16), a mărit C_{max} a duvelisibului de 1,7 ori și ASC de 4 ori. Din cauza autoinhibării dependente de timp a CYP3A4, sensibilitatea duvelisibului la inhibitorii moderați și puternici ai CYP3A4 este scăzută, în condițiile stării de echilibru. Pe baza modelării și simulării farmaceutice fiziologice (PBPK), la pacienții cu cancer creșterea expunerii la duvelisib este estimată a fi de ~1,6 ori, la starea de echilibru, când a fost utilizat concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, cum sunt ketoconazolul și itraconazolul.

Doza de duvelisib trebuie redusă la 15 mg de două ori pe zi când se administrează concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A4 (vezi pct. 4.2) (de exemplu ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicină, telitromicină, itraconazol, nefazodonă, cobicistat, voriconazol și posaconazol, precum și suc de grepfrut).

Modelarea și simularea PBPK nu au estimat niciun efect semnificativ clinic al inhibitorilor moderați ai CYP3A4 utilizați concomitent asupra expunerilor la duvelisib. Reducerea dozei de duvelisib nu este necesară când se administrează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2) (de exemplu aprepitant, ciprofloxacina, conivaptan, crizotinib, ciclosporină, diltiazem, dronedaronă, eritromicină, fluconazol, fluvoxamină, imatinib, tofisopam, verapamil)

Efecte ale duvelisibului asupra farmacocineticii altor medicamente

Substraturi ale CYP3A4

Administrarea concomitentă a dozelor repetate de duvelisib 25 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile, cu o doză unică de 2 mg midazolam, un inhibitor sensibil al substratului CYP3A4, administrată oral la adulți sănătoși (N = 14), a crescut ASC pentru midazolam de 4,3 ori și C_{max} de 2,2 ori. Simulările PBPK la pacienții cu cancer, în condiții de stare de echilibru, au arătat că C_{max} și ASC pentru

midazolam ar crește de aproximativ 2,5 ori și, respectiv, de ≥ 5 ori. Administrarea concomitentă de midazolam cu duvelisib trebuie evitată.

Duvelisibul și metabolitul său principal, IPI-656, sunt inhibitori puternici ai CYP3A4. Reducerea dozei de substrat al CYP3A4 trebuie luată în considerare în cazul administrării concomitente cu duvelisib, în special pentru medicamente cu indice terapeutic îngust. Pacienții trebuie monitorizați pentru a identifica semnele toxicității substratului sensibil al CYP3A administrat concomitent. Exemple de substraturi sensibile includ: alfentanil, avanafil, buspironă, conivaptan, darifenacin, darunavir, ebastină, everolimus, ibrutinib, lomitapidă, lovastatin, midazolam, naloxegol, nisoldipină, saquinavir, simvastatină, sirolimus, tacrolimus, tipranavir, triazolam, vardenafil, budesonidă, dasatinib, dronedaronă, eletriptan, eplerenonă, felodipină, indinavir, lurasidonă, maraviroc, quetiapină, sildenafil, ticagrelor, tolvaptan. Exemple de substraturi moderat sensibile includ: alprazolam, aprepitant, atorvastatină, colchicină, eliglustat, pimozidă, rilpivirină, rivaroxaban, tadalafil. Această listă nu este exhaustivă și are doar scop orientativ. RCP pentru celălalt medicament trebuie consultat pentru recomandări cu privire la administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.4).

Contraceptive hormonale

În prezent nu se știe dacă duvelisibul reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale. De aceea, femeile care folosesc contraceptive orale trebuie sfătuite să folosească o metodă de tip barieră, ca a doua formă suplimentară de contracepție (vezi pct. 4.6).

Inhibitori ai pompei de protoni

Analiza privind farmacocinetica în cadrul populației (POPPK) a arătat că inhibitorii pompei de protoni (IPP) nu afectează expunerea la Copiktra. IPP pot fi administrați concomitent cu duvelisib.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea duvelisibului la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere, la expuneri relevante clinic (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Copiktra în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă duvelisibul și metaboliții săi se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarii alăptați la sân. Alăptarea trebuie oprită în timpul tratamentului cu Copiktra și cel puțin 1 lună după ultima doză.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul duvelisibului asupra fertilității. La șobolani s-au observat efecte asupra testiculelor, dar nu și la maimuțe.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Copiktra nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse (incidență ≥ 20 %) sunt diaree sau colită, neutropenie, erupție cutanată, oboseală, piroxie, tuse, greață, infecție a căilor respiratorii superioare, pneumonie, dureri musculo-scheletice și anemie.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse grave au fost pneumonie, colită și diaree.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în asociere cu tratamentul cu duvelisib sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoria de frecvență în 2. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse la medicament raportate la pacienți cu afecțiuni hematologice maligne tratați cu duvelisib (N=442)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe/termen preferat sau reacție adversă	Toate gradele	Gradul 3 sau mai mare
Infecții și infestări		
Infecție a căilor respiratorii inferioare ¹	Foarte frecvente	Frecvente
Septicemie	Frecvente	Frecvente
Infecție a căilor respiratorii superioare ¹	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice		
Neutropenie ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Anemie ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Trombocitopenie ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		
Scădere a apetitului alimentar	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos		
Cefalee ¹	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Dispnee ¹	Foarte frecvente	Frecvente
Pneumonită ²	Frecvente	Frecvente
Tuse ¹	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale		
Diaree/colită ³	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Greață ¹	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Vărsături	Foarte frecvente	Frecvente
Durere abdominală ¹	Foarte frecvente	Frecvente
Constipație	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Erupție cutanată ⁴	Foarte frecvente	Frecvente
Prurit ¹	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Dureri musculo-scheletice ¹	Foarte frecvente	Frecvente
Artralgie	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Pirexie	Foarte frecvente	Frecvente
Oboseală ¹	Foarte frecvente	Frecvente
Investigații diagnostice		
Valori crescute ale lipazei	Frecvente	Frecvente
Creștere a valorilor serice ale transaminazelor ⁵	Foarte frecvente	Frecvente

¹ Termen grupat pentru reacții cu mai mulți termeni preferați

² „Pneumonită” include termenii preferați: pneumonită, pneumopatie interstițială, infiltrare pulmonară

³ „Diaree sau colită” include termenii preferați: colită, enterocolită, colită microscopică, colită ulcerativă, diaree, diaree hemoragică

⁴ „Erupecie cutanată” include termenii preferați: dermatită (inclusiv alergică, exfoliativă, perivasculară), eritem (inclusiv polimorf), erupție cutanată (inclusiv exfoliativă, eritematoasă, foliculară, generalizată, maculară și papulară, pruriginoasă, pustulară), necroliză epidermică toxică și erupție cutanată toxică, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, erupție indusă de medicament, sindrom Stevens-Johnson.

⁵ „Creștere a valorilor serice ale transaminazelor” include termenii preferați: creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale transaminazelor, hipertransaminazemie, afecțiune hepatocelulară, hepatotoxicitate

Notă: Suspendarea administrării dozelor timp de > 42 zile din cauza toxicității asociate tratamentului va duce la oprirea permanentă a tratamentului

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Infecții

Cele mai frecvente infecții grave au fost pneumonie, sepsis și infecții ale căilor respiratorii inferioare. Timpul median până la debutul infecției de orice grad a fost de 3 luni (interval: între 1 zi și 32 de luni), cu 75 % din cazuri survenite în decurs de 6 luni. Infecțiile trebuie tratate înainte de inițierea tratamentului cu duvelisib. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice semne sau simptome noi sau agravate ale infecției.

Pentru abordarea infecțiilor, vezi pct. 4.2 (1) și 4.4.

Diaree și colită

Timpul median până la debutul diareei sau colitei de orice grad a fost de 4 luni (interval: între 1 zi și 33 de luni), cu 75 % din cazuri survenite în decurs de 8 luni. Durata mediană a evenimentului a fost de 0,5 luni (interval: între 1 zi și 29 de luni; percentila 75: 1 lună). Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice semne sau simptome noi sau agravate ale diareei.

Pneumonită neinfecțioasă

Timpul median până la debutul pneumonitei de orice grad a fost de 4 luni (interval: între 9 zile și 27 de luni), cu 75 % din cazuri survenite în decurs de 9 luni. Durata mediană a evenimentului a fost de 1 lună, iar în 75 % din cazuri s-a remis într-un interval de 2 luni.

Tratamentul cu duvelisib trebuie suspendat la pacienții care prezintă semne și simptome pulmonare noi sau evolutive, de exemplu tuse, dispnee, hipoxie, infiltrate interstițiale la un examen radiologic sau o scădere cu mai mult de 5 % a saturației în oxigen, iar acești pacienți trebuie evaluați pentru stabilirea etiologiei. Dacă pneumonita este infecțioasă, tratamentul cu duvelisib poate fi reluat la doza anterioară după remiterea infecției și a semnelor și simptomelor pulmonare.

Reacții cutanate severe

Timpul median până la debutul reacției cutanate de orice grad a fost de 3 luni (interval: între 1 zi și 29 de luni; percentila 75: 6 luni), cu o durată mediană a evenimentului de 1 lună (interval: între 1 zi și 37 de luni; percentila 75: 2 luni). Reacțiile cutanate severe includ erupție cutanată, sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a se observa apariția manifestărilor de toxicitate (vezi pct. 4.8). În caz de supradozaj, trebuie asigurate măsuri generale de susținere și

administrarea unui tratament. Pacienții trebuie monitorizați pentru evaluarea semnelor și simptomelor, parametrilor de laborator și parametrilor vitali.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de fosfatidilinositol-3-kinaze (PI3K), codul ATC: L01EM04

Mecanism de acțiune

Duvelisibul este un dublu inhibitor al fosfatidilinositol-3-kinazelor p110 δ (PI3K- δ) și PI3K- γ . Inhibarea PI3K- δ reduce direct proliferarea și supraviețuirea liniilor celulare B maligne și a celulelor tumorale LLC primare, în timp ce inhibarea PI3K- γ reduce activitatea de susținere a limfocitelor B maligne de către limfocitele T CD4+ și macrofage în micromediul tumoral. În cazul administrării dozei de 25 mg de două ori pe zi, este posibil ca valorile concentrațiilor plasmatice ale duvelisibului să nu fie suficiente pentru a determina inhibarea susținută a PI3K- γ , iar contribuția inhibării PI3K- γ la eficacitate poate fi limitată.

Electrofiziologie cardiacă

Efectul dozelor repetate de duvelisib de 25 și 75 mg administrate de două ori pe zi asupra intervalului QT corectat (QTc) a fost evaluat la pacienți cu afecțiuni hematologice maligne tratați anterior. Nu s-au observat creșteri ale intervalului QT > 20 ms.

Eficacitatea clinică în LLC/LLS recidivată sau refractară

IPI-145-07

Un studiu multicentric randomizat, în regim deschis (Studiul IPI-145-07) a comparat duvelisib cu ofatumumab la 319 pacienți adulți cu LLC (N = 312) sau SLL (N = 7) după cel puțin un tratament anterior. Pacienții nu se calificau pentru tratamentul cu o schemă terapeutică cu analogi purinici (conform ghidului Rețelei Naționale a Centrelor Oncologice – National Comprehensive Cancer Network – sau ale Societății Europene pentru Oncologie Medicală – European Society for Medical Oncology), inclusiv recidivă la ≤ 36 luni de la o schemă chimioimunoterapeutică cu analogi purinici sau recidivă la ≤ 24 luni de la o schemă monoterapeutică cu analogi purinici. Pacienții tratați anterior cu inhibitori ai BTK sau PI3K au fost excluși din studiu. Niciunul din pacienții înscriși nu a fost tratat anterior cu inhibitori ai BCL-2.

Studiul a randomizat pacienții într-un raport de 1:1 pentru a li se administra fie duvelisib 25 mg de două ori pe zi până la evoluția bolii sau toxicitate inacceptabilă, fie ofatumumab, timp de 7 cicluri. Ofatumumab a fost administrat intravenos cu o doză inițială de 300 mg, după o săptămână doza administrată a fost 2000 mg o dată pe săptămână, schemă valabilă pentru 7 doze și apoi doza administrată a fost de 2000 mg la interval de 4 săptămâni, schemă valabilă pentru următoarele 4 doze suplimentare. Nu au fost permise mai mult de 7 cicluri de tratament cu ofatumumab și niciun pacient nu a fost tratat cu mai mult de 7 cicluri de ofatumumab.

La populația generală de studiu (160 randomizați pentru duvelisib, 159 pentru ofatumumab), vârsta mediană a pacienților era de 69 de ani (interval: între 39 și 90 de ani), cu 68 % din pacienți peste 65 de ani, 60 % au fost bărbați și 92 % au avut un statut de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0 sau 1. 61 % din pacienți prezentau stadiul Rai \geq I, iar 39 % stadiul Binet \geq B. Procentul de pacienți cu IGHV fără mutații (lanțul greu imunoglobulinic V-111) a fost de 71 %. Trezeci și opt de procente (38 %) din pacienți au fost tratați cu 1 linie terapeutică anterioară, iar 62 % cu 2 sau mai multe linii terapeutice anterioare. Nouăzeci și patru de procente (94 %) din pacienți au fost tratați anterior cu un agent alchilant, cu 38 % din pacienți fiind tratați anterior cu bendamustină; 80 % din pacienți au fost tratați anterior cu rituximab. 60 % din pacienți din brațul cu duvelisib și 71 % din brațul cu ofatumumab fuseseră tratați

anterior cu analogi purinici (dar nu erau refractari la tratament, conform definiției IwCLL). La momentul de referință, 46 % aveau cel puțin o tumoră ≥ 5 cm, 24 % din pacienți aveau o deleție 17p documentată, 32 % din pacienți aveau o deleție 17p și/sau mutație TP53 documentată, iar 23 % aveau o deleție 11q documentată. Timpul median de la diagnosticul inițial era de 7 ani (interval: 0,3 – 34,7 ani). Timpul median de la cel mai recent diagnostic de recidivă a bolii/boală refractară era de 2,4 luni (interval: 0,2 – 80,2 luni). Timpul median de la cel mai recent tratament sistemic era de 19,5 luni (interval: 0,5 – 148,8 luni).

În timpul tratamentului randomizat, durata mediană a expunerii la duvelisib a fost de 12 luni (interval: 0,2 – 37), 72 % din pacienți fiind tratați cel puțin 6 luni și 49 % din pacienți fiind tratați cel puțin 12 luni cu duvelisib. Durata mediană a expunerii la ofatumumab a fost de 5 luni (interval: < 0,1 – 6).

Aprobarea Copiktra este bazată pe analiza eficacității și siguranței la pacienții cu cel puțin 2 linii terapeutice anterioare, iar raportul beneficiu-risc a părut a fi mai mare la această populație de pacienți intens tratată anterior, comparativ cu populația generală de studiu.

În acest subset de pacienți cu cel puțin 2 linii terapeutice anterioare (95 randomizați pentru duvelisib, 101 pentru ofatumumab), vârsta mediană a pacienților era de 69 de ani (interval: între 40 și 90 de ani), cu 70 % din pacienți peste 65 de ani, 59 % au fost bărbați și 88 % au avut un statut de performanță ECOG de 0 sau 1. 62 % din pacienți prezentau stadiul Rai \geq I, iar 38 % stadiul Binet \geq B. Procentul de pacienți cu IGHV fără mutații (lanțul greu imunoglobulinic V-111) a fost de 69 %. Patruzeci și șase de procente (46 %) au fost tratați cu 2 linii terapeutice anterioare, iar 54 % cu 3 sau mai multe linii terapeutice anterioare. Nouăzeci și șase de procente (96 %) din pacienți au fost tratați anterior cu un agent alchilant, cu 51 % din pacienți fiind tratați anterior cu bendamustină; 86 % din pacienți au fost tratați anterior cu rituximab. 70 % din brațul cu duvelisib și 77 % din brațul cu ofatumumab fuseseră tratați anterior cu analogi purinici (dar nu erau refractari la tratament, conform definiției IwCLL). La momentul de referință, 52 % aveau cel puțin o tumoră ≥ 5 cm, 22 % din pacienți aveau o deleție 17p documentată, 31 % din pacienți aveau o deleție 17p și/sau mutație TP53 documentată, iar 27 % din pacienți aveau o deleție 11q documentată. Timpul median de la diagnosticul inițial a fost de 8 ani (interval: 0,9 – 34,7 ani). Timpul median de la cel mai recent diagnostic de recidivă a bolii/boală refractară a fost de 2,6 luni (interval: 0,2 – 69 luni). Timpul median de la cel mai recent tratament sistemic a fost de 15,5 luni (interval: 0,5 – 107,2 luni).

În timpul tratamentului randomizat, durata mediană a expunerii la duvelisib a fost de 13 luni (interval: 0,2 – 37), cu 80 % din pacienți tratați cel puțin 6 luni și 52 % din pacienți tratați cel puțin 12 luni cu duvelisib. Durata mediană a expunerii la ofatumumab a fost de 5 luni (interval: < 0,1 – 6).

Evaluarea eficacității a avut la bază pe criteriul de principal de evaluare - supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de o Comisie Independentă de Evaluare (IRC). Pacienții din ambele brațe au fost urmăriți în continuare pentru progresia bolii după întreruperea tratamentului randomizat, până la inițierea tratamentului ulterior împotriva cancerului. Alte criterii de evaluare a eficacității au inclus rata generală de răspuns. Criteriile de evaluare a eficacității - rata generală de răspuns și supraviețuirea generală - au fost desemnate drept criterii secundare esențiale de evaluare a eficacității și ar fi fost testate secvențial numai dacă criteriul principal de evaluare a eficacității SFP ar fi fost semnificativ.

Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3 și Figura 1 pentru subsetul de pacienți cu cel puțin două tratamente anterioare.

Tabelul 3: Eficacitatea în LLC după cel puțin două tratamente anterioare (IPI-145-07)

Rezultat	Duvelisib N = 95	Ofatumumab N = 101
SFP conform IRC		
Mediana SFP (Î 95 %), luni ^a	16,4 (12,0; 20,5)	9,1 (7,9; 10,7)
Riscul relativ (Î 95 %), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,4 (0,27; 0,59)	
Valoarea p	<0,0001	

Rezultat	Duvelisib N = 95	Ofatumumab N = 101
Rata de răspuns conform IRC		
RRG, n (%) ^c (Î 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)
Valoarea p	<0,0001	
Supraviețuirea generală (SG^d)		
Mediana SG (Î 95 %), luni ^a	45,2 (35,9; 59,7)	46,9 (33,3; 75,0)
Riscul relativ (Î 95 %), ^b Duvelisib/ofatumumab	1,1 (0,7; 1,6)	
Valoarea p	0,6065	

Abrevieri: Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; IRC = Comisie Independentă de Evaluare (Independent Review Committee); SFP = supraviețuire fără progresia bolii; RP = răspuns parțial;

^a Estimarea Kaplan-Meier

^b Modelul stratificat Cox al riscului proporțional, folosind factorii de stratificare pentru randomizare

^c Criteriile de răspuns IWCLL sau criteriile de răspuns IWG revizuite, cu modificare pentru limfocitoza asociată tratamentului

^d Analiza SG include date ale subiecților care au fost tratați cu ofatumumab în studiu și ulterior cu duvelisib într-un studiu de extensie, pe baza analizei intenției de tratament. Subiecții din ambele brațe au fost urmăriți în continuare din perspectiva SG după întreruperea tratamentului randomizat, indiferent de tratamentele ulterioare administrate. SG a fost actualizată conform analizei finale, cu toți subiecții având studiul finalizat.

Tabelul 4: Rezumatul SFP și al ratelor de răspuns pe subgrupe de tratament la pacienții cu cel puțin două tratamente anterioare (IPI-145-07)

Rezultatul conform IRC	Duvelisib	Ofatumumab
Deleția 17p/mutația TP53	N=29	N=30
Mediana SFP (Î 95 %), luni ^a	12,8 (8,9; 22,1)	8,7 (5,3; 12,6)
Riscul relativ (Î 95 %), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,36 (0,18; 0,72)	
RRG, (Î 95 %) ^c	72,4 (56,1; 88,7)	36,7 (19,4; 53,9)
Vârsta ≥65 ani	N=68	N=69
Mediana SFP (Î 95 %), luni ^a	16,4 (10,4; 24,0)	9,2 (8,7; 10,8)
Riscul relativ (Î 95 %), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,38 (0,24; 0,61)	
RRG, (Î 95 %) ^c	77,9 (68,1; 87,8)	39,1 (27,6; 50,6)
IGHV fără mutații	N=65	N=70
Mediana SFP (Î 95 %), luni ^a	17,4 (12,0; 24,0)	9,0 (7,3; 10,7)
Riscul relativ (Î 95 %), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,27 (0,17; 0,45)	
RRG, (Î 95 %) ^c	86,2 (77,8; 94,6)	40 (28,5; 51,5)

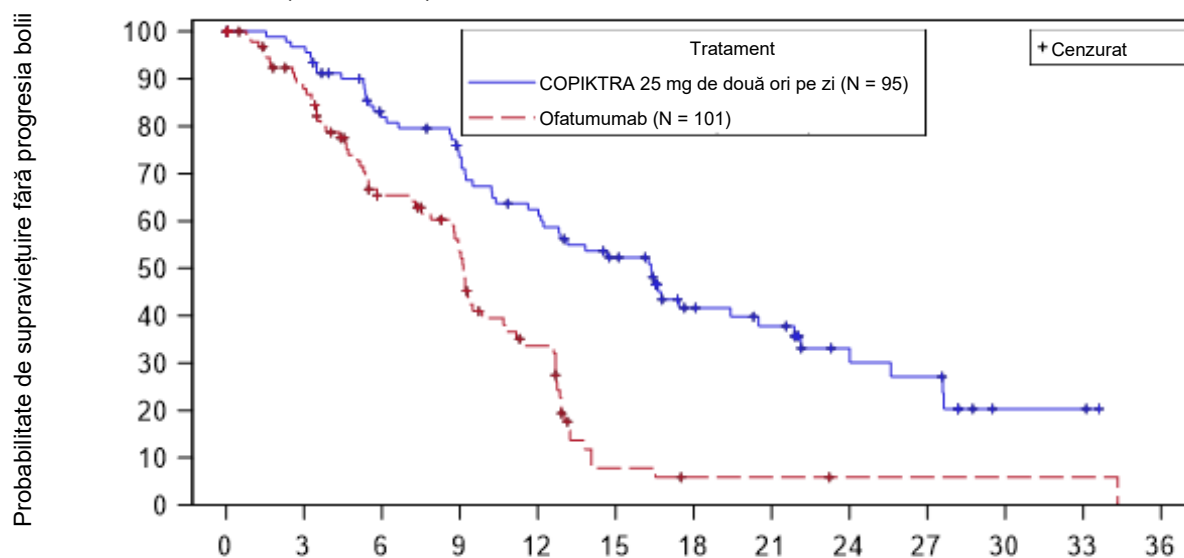
Abrevieri: Î = interval de încredere; IRC = Comisie Independentă de Evaluare (Independent Review Committee); SFP = supraviețuire fără progresia bolii

^a Estimarea Kaplan-Meier

^b Modelul stratificat Cox al riscului proporțional

^c Criteriile de răspuns IWCLL sau criteriile de răspuns IWG revizuite, cu modificare pentru limfocitoza asociată tratamentului

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a SFP conform IRC la pacienții cu cel puțin două tratamente anterioare (IPI-145-07)



Număr de pacienți cu risc	Durata (luni)													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	
COPIKTRA	95	88	69	60	50	39	23	19	11	9	2	2	0	
Ofatumumab	101	78	52	39	22	4	2	2	1	1	1	1	0	

Eficacitatea clinică în limfom folicular (LF) recidivat sau refractar

IPI-145-06

Eficacitatea duvelisibului la pacienți cu LF tratat anterior se bazează pe un studiu multicentric cu un singur braț (Studiul IPI-145-06). În acest studiu s-a administrat duvelisib 25 mg de două ori pe zi la 129 de pacienți cu limfom non-Hodgkin cu limfocite B indolent (LNHi, inclusiv: LF, n = 83; LLS, n=28; și cu limfom al zonei marginale [MZL], n=18) care erau refractari la rituximab și la chimioterapie sau radioimunoterapie. Boala refractară a fost definită ca mai puțin de o remitere sau recidivă parțială în decurs de 6 luni de la ultima doză. Studiul a exclus pacienții cu LF de gradul 3b, transformare în celule mari, transplant alogen anterior și expunere anterioară la un inhibitor PI3K sau la un inhibitor al tirozin kinazei lui Bruton.

Vârsta mediană a fost de 65 de ani (interval: între 30 și 90 de ani), cu 50 % din subiecți peste 65 de ani și 14 % din subiecți cu vârsta de 75 de ani sau peste, 68 % au fost bărbați, iar 40 % au avut masă tumorală mare la momentul de referință (leziunea țintă ≥ 5 cm). Pacienții aveau o mediană de 3 linii terapeutice anterioare (interval: de la 1 la 18), cu 96 % fiind refractari la ultimul tratament și 77 % fiind refractari la 2 sau mai multe linii de tratament. Nouăzeci și opt de procente (98 %) din pacienți erau refractari la rituximab, iar 91 % erau refractari la un agent alchilant. Majoritatea pacienților (aproximativ 75 %) au prezentat recidivă timpurie (niciun răspuns la tratament sau boală evolutivă [BE] sau intervalul până la următorul tratament mai mic de 2 ani) după prima lor schemă de tratament. Timpul median de la diagnosticul inițial era de 4,5 ani (între 4 și 27 de ani). Majoritatea pacienților (95 %) aveau un statut de performanță ECOG de 0 sau 1.

Durata mediană a expunerii la duvelisib a fost de 7 luni (interval: 0,4 – 45,5), cu 53 % din pacienți tratați de cel puțin 6 luni și 26 % din pacienți tratați cel puțin 12 luni cu duvelisib.

Evaluarea eficacității a avut la bază criteriul principal de evaluare - rata de răspuns generală. Criteriile secundare de evaluare au fost supraviețuirea fără progresia bolii, durata răspunsului conform evaluării unei IRC și supraviețuirea generală (Tabelul 5).

Tabelul 5: Eficacitatea la pacienți cu cel puțin două tratamente anterioare, LF recidivat sau refractar (IPI-145-06)

Criteria de evaluare	
Limfom folicular	N=73
RRG, n (%) ^a	29 (40)
Î 95 %	(31, 54)
RC, n (%)	0
RP, n (%)	29 (40)
Durata răspunsului	
Interval, luni	0,0 ⁺ – 41,9
Mediana DR (Î 95 %), luni ^b	10,01 (6,3, NE)

Abrevieri: Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; IRC = Comisie Independentă de Evaluare (Independent Review Committee); RRG = rata de răspuns generală; RP = răspuns parțial

^a Conform IRC, în conformitate cu criteriile revizuite ale Grupului de Lucru Internațional

^b Estimarea Kaplan-Meier

⁺ Reprezintă observații cenzurate

Vârstnici

Studiile clinice cu duvelisib au inclus 270 de pacienți (61 %) cu vârsta de 65 de ani și peste și 104 (24 %) cu vârsta de 75 de ani și peste. Nu s-au observat diferențe majore în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța între pacienții cu vârsta sub 65 de ani și pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. Nu este necesară ajustarea specifică a dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta \geq 65 ani) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu duvelisib pentru tratamentul afecțiunilor maligne cu limfocite B mature, la toate subgrupele de copii și adolescenți, de la naștere până la vârsta de mai puțin de 18 ani (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea la duvelisib a crescut proporțional cu doza pentru un interval de doze de la 8 mg până la 75 mg (de 0,3 până la 3 ori mai mult decât doza recomandată), în cazul administrării unei doze unice. Proporționalitatea cu doza nu a fost stabilită în cazul administrării repetate.

La starea de echilibru, în cazul administrării de duvelisib 25 mg de două ori pe zi la pacienți, media geometrică (CV %) a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a fost de 1,5 (64 %) $\mu\text{g/ml}$, iar ASC a fost de 7,9 (77 %) $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{ml}$.

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a duvelisibului 25 mg în cazul administrării orale a unei doze unice la voluntari sănătoși a fost de 42 %. Timpul median până la atingerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) observat la pacienți a fost între 1 și 2 ore.

Efectul alimentelor

Duvelisibul poate fi administrat indiferent de mese. Administrarea unei doze unice de duvelisib cu o masă bogată în grăsimi (grăsimea a reprezentat aproximativ 50 % din conținutul caloric total al alimentelor) a redus C_{max} cu aproximativ 37 % și a redus ASC cu aproximativ 6 %, comparativ cu condițiile de repaus alimentar.

Distribuție

Duvelisibul se leagă de proteine într-o proporție mai mare de 95 %. Raportul mediu al concentrației în sânge și în plasmă a fost de 0,5. Media geometrică (CV %) a volumului aparent de distribuție la starea de echilibru (V_{se}/F) este de 28,5 l (62 %).

Metabolizare

Duvelisibul este metabolizat în principal prin intermediul izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450. Metabolitul major este IPI-656, care este farmacologic inactiv la valorile de expunere observate clinic.

Eliminare

Media geometrică (CV %) a clearance-ului sistemic aparent la starea de echilibru este de 4,2 l/oră (56 %) la pacienții cu limfom sau leucemie. Media geometrică (CV %) a timpului de înjumătățire prin eliminare a duvelisibului este de 4,7 ore (57 %) în intervalul de 0-8 ore de la administrarea dozei.

Excreție

După administrarea orală a unei doze unice de duvelisib 25 mg radiomarcate, 79 % din doza marcată radioactiv administrată a fost excretată în materiile fecale (nemodificată în proporție de 11 %), iar 14 % a fost excretată în urină (nemodificată în proporție de 1 %). Aceste date au fost determinate la subiecți sănătoși.

Studii de interacțiune între medicamente *in vitro*

Duvelisibul este un substrat al P-glicoproteinei (P-gp) și al proteinei asociate rezistenței la terapie în cancerul mamar (BCRP). Duvelisibul este absorbit în proporție mare în urma administrării orale a unei doze unice și, de aceea, nu este de așteptat un efect relevant clinic asupra inhibitorilor P-gp și BCRP.

Studiile *in vitro* combinate cu datele de farmacocinetică (FC) umană *in vivo* au sugerat că sunt improbabile interacțiuni relevante clinic ale duvelisibului și metabolitului său principal IPI-656 cu substraturile OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP sau P-gp. Prin urmare, studiile privind interacțiunea cu Pgp, BCRP și CYP2C8 nu sunt considerate necesare.

Atât duvelisibul, cât și IPI-656, au fost determinați ca fiind inhibitori direcți ai CYP2C8 și CYP3A4, precum și inhibitori dependenți de metabolism ai CYP3A4 (consultați pct. 4.5). Simulările au indicat că, la doze supraterepautice, duvelisibul poate fi un inhibitor ușor al CYP2C8, considerat improbabil a determina interacțiuni relevante clinic.

Grupe speciale de pacienți

Vârsta (între 18 și 90 de ani), sexul, rasa, insuficiența renală (un clearance al creatininei între 23 și 80 ml/min), insuficiența hepatică (Child-Pugh Clasa A, B și C) și greutatea corporală (între 40 și 154 kg) nu au avut niciun efect semnificativ clinic asupra expunerii la duvelisib.

Farmacocinetica duvelisibului a fost foarte variabilă la subiecții cu insuficiență hepatică moderată și severă. Media geometrică a $ASC_{0-\infty}$ pentru duvelisib la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă a fost mai mică (în limita a 20 %), comparativ cu expunerea observată la subiecții sănătoși și a fost egală cu 89 %, 94 % și 81 % din expunerea observată la subiecții sănătoși și nu este considerată semnificativă clinic. Expunerile la subiecții cu insuficiență moderată și severă au fost foarte variabile (CV % 46 – 67 %), iar acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru evenimente adverse (vezi pct. 4.4).

Expunerile obținute la pacienții cu cancer au fost de aproximativ 2 ori mai mari decât expunerile observate la subiecții sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile privind toxicitatea la doze repetate efectuate la șobolan și maimuța cynomolgus, reacțiile adverse au fost în principal asociate farmacologiei exagerate anticipate, inclusiv reacții adverse asupra țesuturilor limfoide, măduvei și parametrilor hematologici la expuneri la duvelisib liber de 8 până la 16 ori, respectiv la duvelisib total de 2 până la 11 ori mai mari decât cele obținute în cadrul administrării dozei maxime recomandate la om (MRHD) de 25 mg de două ori pe zi.

Duvelisibul nu a determinat efecte genetice negative în testele *in vitro* sau *in vivo*.

În studiile pentru determinarea dozei și studiile pivot privind toxicitatea pentru dezvoltarea embrio-fetală efectuate la șobolan și iepure, duvelisibul (fracția liberă) a indus toxicitate pentru dezvoltare numai la valori de expunere plasmatică la fracția liberă >25 de ori decât cele obținute în cadrul administrării dozei maxime recomandate la om (MRHD) de 25 mg de două ori pe zi, echivalente cu de 4 până la 5 ori concentrațiile plasmatice totale.

Nu au fost efectuate studii privind fertilitatea cu duvelisib. În studiile privind toxicitatea la doze repetate efectuate la șobolani masculi și femele, concluziile histologice s-au referit la testicule (atrofie epitelială seminiferă, greutate scăzută, testicule moi) și epididim (dimensiune redusă, oligospermie/aspermie) în cazul masculilor și la ovare (greutate scăzută) și uter (atrofie) în cazul femelelor.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu duvelisib.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Dioxid de siliciu coloidal

Crospovidonă

Stearat de magneziu

Celuloză microcristalină

Capsula

Gelatină

Dioxid de titan (E 171)

Oxid roșu de fer (E 172)

Cerneală de imprimare neagră

Glazură Shellac

Oxid negru de fer (E 172)

Propilenglicol

Hidroxid de amoniu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Copiktra 15 mg capsule

4 ani.

Copiktra 25 mg capsule

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Copiktra 15 mg capsule

Blistere din PVC-PE-PCTFE/aluminiu cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Mărimi de ambalaj: cutie de carton pentru 28 de zile, ce conține 56 de capsule (2 blistere a câte 28 de capsule).

Copiktra 25 mg capsule

Blistere din PVC-PE-PCTFE/aluminiu prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Mărimi de ambalaj: Cutie de carton pentru 28 de zile, ce conține 56 de capsule (2 blistere a câte 28 de capsule).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 mai 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Millmount Healthcare Limited (care activează ca PCI Pharma Services)
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copiktra 15 mg capsule
duvelisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 15 mg duvelisib (sub formă de monohidrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 capsule (2 blistere a câte 28 de capsule)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1542/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Copiktra 15 mg capsule

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE MANȘETA EXTERIOARĂ CARE
CONȚINE BLISTERUL**

MANȘETA EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Copiktra 15 mg capsule
duvelisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 15 mg duvelisib (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

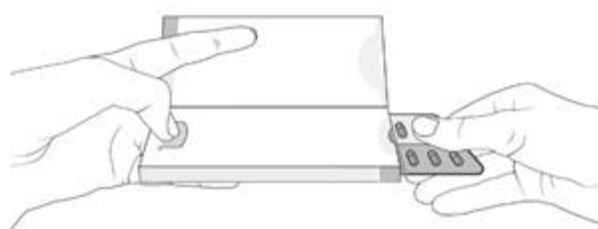
4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

1. Apăsați și țineți apăsat aici



INSTRUCȚIUNI PENTRU DESCHIDERE

1. Apăsați ușor butonul cu unghia degetului mare și țineți apăsat.
2. Trageți afară blisterul tip card.
3. Identificați comprimatul zilnic corect pe blisterul tip card, apăsați și scoateți comprimatul.
4. Pentru a închide, împingeți blisterul tip card înapoi în ambalaj.

2. Trageți aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1542/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Copiktra 15 mg capsule
duvelisib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Secura Bio Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Copiktra 25 mg capsule
duvelisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 25 mg duvelisib (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 capsule (2 blistere a câte 28 de capsule)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1542/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Copiktra 25 mg capsule

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE MANȘETA EXTERIOARĂ CARE
CONTINE BLISTERUL**

MANȘETA EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Copiktra 25 mg capsule
duvelisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 25 mg duvelisib (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

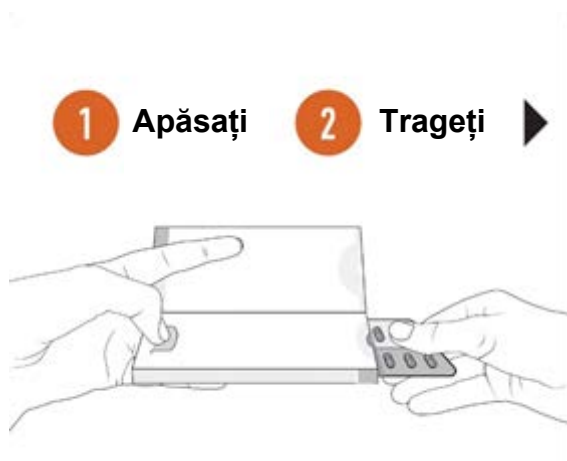
4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

1. Apăsați și țineți apăsat aici



INSTRUCȚIUNI PENTRU DESCHIDERE

1. Apăsați ușor butonul cu unghia degetului mare și țineți apăsat.
2. Trageți afară blisterul tip card.
3. Identificați comprimatul zilnic corect pe blisterul tip card, apăsați și scoateți comprimatul.
4. Pentru a închide, împingeți blisterul tip card înapoi în ambalaj.

2. Trageți aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1542/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Copiktra 25 mg capsule
duvelisib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Secura Bio Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Copiktra 15 mg capsule

Copiktra 25 mg capsule

duvelisib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Copiktra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Copiktra
3. Cum să luați Copiktra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Copiktra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Copiktra și pentru ce se utilizează

Copiktra este un medicament utilizat în tratamentul cancerului, care conține substanța activă duvelisib. Acționează prin blocarea efectelor enzimelor necesare pentru creșterea și supraviețuirea limfocitelor B (un tip de celule albe din sânge). Aceste enzime sunt hiperactive în anumite celule canceroase albe din sânge, iar prin blocarea acestora, Copiktra poate ucide și reduce numărul de limfocite B canceroase.

Copiktra se utilizează pentru tratamentul cancerelor limfocitelor B numite

- leucemie limfocitară cronică (sau limfom limfocitar cu celule mici)
- leucemie foliculară.

În aceste boli, limfocitele B se multiplică prea repede și trăiesc prea mult, de aceea există într-un număr prea mare în sânge și în ganglionii limfatici. Copiktra se utilizează când pacienților li s-au administrat anterior cel puțin 2 alte tratamente, care nu au funcționat sau care nu mai funcționează.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Copiktra

Nu luați Copiktra

- dacă sunteți alergic la duvelisib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Înainte să luați Copiktra, discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Copiktra, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți o infecție. Aceasta trebuie tratată înainte de a începe să luați Copiktra.

- dacă aveți probleme intestinale
- dacă aveți probleme la plămâni sau probleme la respirație

Infecții

Infecțiile sunt frecvente în timpul tratamentului cu Copiktra; acestea pot fi grave și pot duce la deces. Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți febră, frisoane sau alte semne ale unei infecții în timpul tratamentului cu Copiktra. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie alt medicament în timp ce luați Copiktra, pentru a preveni anumite tipuri de infecție.

Diaree sau inflamație a intestinului

Diareea sau inflamația intestinului (colită) sunt frecvente în timpul tratamentului cu Copiktra; acestea pot fi grave și pot duce la deces. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți diaree nou apărută sau agravată, dacă eliminați mucus sau sânge când mergeți la toaletă sau dacă aveți dureri abdominale severe (în zona stomacului). Medicul dumneavoastră sau farmacistul trebuie să vă prescrie medicamente pentru a vă ameliora diareea și să vă monitorizeze cel puțin săptămânal. Dacă diareea este severă sau medicamentele antidiareice nu acționează, s-ar putea să aveți nevoie de tratament cu un medicament steroidian.

Reacții ale pielii

Copiktra poate provoca erupții pe piele și alte reacții ale pielii care pot fi grave și pot duce la deces. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți o erupție pe piele nou apărută sau agravată sau alte reacții ale pielii în timpul tratamentului cu Copiktra, inclusiv:

- răni sau ulceratii dureroase pe piele, buze sau în interiorul gurii
- erupție pe piele severă cu bășici sau piele care se decojește
- erupție pe piele însoțită de mâncărime
- erupție pe piele însoțită de febră

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă prescrie medicamente, inclusiv un medicament steroidian, pentru a vă trata erupția pe piele sau alte reacții ale pielii.

Inflamație a plămânilor

Copiktra poate provoca inflamația plămânilor, care poate fi gravă și poate duce la deces. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți o tuse sau dificultăți la respirație nou apărute sau agravate. Dacă aveți probleme la respirație, s-ar putea ca medicul dumneavoastră să vă efectueze teste pentru a vă verifica plămânii. Dacă dezvoltați o inflamație a plămânilor care nu este determinată de o infecție, s-ar putea ca medicul dumneavoastră să vă trateze cu un medicament steroidian.

Creștere a valorilor enzimelor hepatice

Copiktra poate determina valori anormale ale analizelor de sânge efectuate pentru evaluarea funcției ficatului. În timpul tratamentului cu Copiktra, medicul dumneavoastră va verifica dacă aveți probleme ale ficatului. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apar orice simptome de probleme ale ficatului, inclusiv colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor (icter), dureri abdominale, apariția de vânătăi cu ușurință sau sângerare mai ușor decât este normal.

Hemoleucograma

La pacienții tratați cu Copiktra, poate apărea număr redus de celule albe din sânge (neutropenie) și scădere a numărului de celule roșii din sânge (anemie). Ambele pot fi grave. Medicul dumneavoastră vă va verifica regulat hemoleucograma. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți febră sau orice semne de infecție, dacă simțiți oboseală sau amețelă sau dacă aveți dureri de cap.

Dacă aveți oricare dintre reacțiile adverse grave de mai sus în timpul tratamentului cu Copiktra, s-ar putea ca medicul dumneavoastră să vă întrerupă tratamentul, să vă modifice doza de Copiktra sau să vă oprească definitiv tratamentul cu Copiktra.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Copiktra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece Copiktra poate afecta modul în care acționează alte medicamente, iar alte medicamente pot afecta modul în care acționează Copiktra.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- **alfentanil, fentanil, metadonă, buprenorfină/naloxon**, medicamente utilizate pentru tratarea durerii
- **alfuzosin**, un medicament utilizat pentru tratamentul prostatei mărite
- **amiodaronă, bepridil, disopiramidă, lidocaină, chinidină**, medicamente utilizate pentru tratarea problemelor de inimă
- **amlodipină, diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină, verapamil**, utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari și a problemelor de inimă
- **amprenavir, atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirină, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir**, medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor cu HIV
- **aprepitant**, un medicament utilizat pentru a preveni vărsăturile
- **boceprevir, telaprevir**, medicamente utilizate pentru tratamentul hepatitei C
- **bosentan**, un medicament utilizat pentru a trata hipertensiunea pulmonară, o boală de plămâni care provoacă dificultăți la respirație
- **budesonidă, fluticazonă**, medicamente steroidiene utilizate pentru a trata rinita alergică sezonieră și astmul bronșic și **salmeterol**, utilizat pentru tratamentul astmului bronșic
- **buspironă, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, medicamente utilizate pentru tratamentul tulburărilor sistemului nervos
- **carbamazepină, mefenitoină, fenitoină**, medicamente utilizate pentru a preveni convulsiile
- **ciclosporină, sirolimus, tacrolimus**, medicamente utilizate pentru a preveni respingerea organelor după un transplant
- **ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, nafcilină, telitromicina**, medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene
- **cisapridă**, un medicament utilizat pentru ameliorarea anumitor probleme de stomac
- **colchicină**, un medicament utilizat pentru tratamentul gutei
- **conivaptan**, un medicament utilizat pentru tratamentul problemelor de inimă
- **dabigatran, warfarină**, medicamente utilizate pentru a preveni cheagurile de sânge
- **dasatinib, imatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastină, vincristină**, medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului
- **dihidroergotamină, ergotamină**, medicamente utilizate pentru a trata durerile de cap de tip migrenă
- **fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol sau voriconazol**, medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice
- **midazolam, triazolam**, când se administrează pe cale orală pentru a vă ajuta să dormiți sau pentru ameliorarea anxietății
- **modafinil**, un medicament utilizat pentru a trata somnolența excesivă
- **contraceptive hormonale orale sau implantate**, utilizate pentru a preveni o sarcină
- **pimozidă**, un medicament utilizat pentru tratamentul gândurilor sau senzațiilor anormale
- **quetiapină**, un medicament utilizat pentru tratamentul schizofreniei, tulburării bipolare și tulburării depresive majore
- **rifabutină, rifampicină**, medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, inclusiv tuberculoză
- **sildenafil, tadalafil**, medicamente utilizate pentru a trata impotența și hipertensiunea pulmonară, o boală de plămâni care provoacă dificultăți la respirație
- **medicamente de tip „statine”, precum atorvastatină, lovastatină, simvastatină**, utilizate pentru scăderea valorilor colesterolului

- **sunătoare** (*Hypericum perforatum*), remediu din plante utilizat pentru tratarea depresiei și anxietății
- **trazodonă**, un medicament utilizat pentru tratamentul depresiei

Copiktra împreună cu alimente și băuturi

Evitați să beți suc de grepfrut. Sucul de grepfrut poate afecta modul în care acționează Copiktra.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament. Înainte de a lua Copiktra, trebuie să efectuați un test de sarcină.

Utilizarea Copiktra trebuie evitată în timpul sarcinii.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Copiktra, spuneți-i medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Alăptarea

Nu se știe dacă Copiktra trece în laptele matern. Nu alăptați în timpul tratamentului cu Copiktra și cel puțin 1 lună după ultima doză.

Contracepția

Folosiți metode de contracepție eficace, care să includă două forme sigure de contracepție, în timpul tratamentului și cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze de Copiktra.

Comprimate contraceptive

Nu se știe dacă Copiktra reduce eficacitatea comprimatelor contraceptive. Dacă luați comprimate contraceptive în timp ce vi se administrează tratamentul cu Copiktra, trebuie să folosiți și o metodă de contracepție de tip barieră (cum ar fi prezervative). Cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Copiktra să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să luați Copiktra

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Copiktra este de 25 mg o dată pe zi. Cu toate acestea, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza de Copiktra sau să vă spună să încetați să luați Copiktra dacă aveți anumite reacții adverse. Nu modificați doza și nu încetați să luați Copiktra fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Înghițiți capsulele de Copiktra întregi.

Nu deschideți, nu rupeți și nu mestecați capsulele. Puteți lua Copiktra împreună cu alimente sau între mese. Spuneți medicului sau însoțitorului dumneavoastră dacă aveți probleme cu înghițirea acestor capsule.

Dacă luați mai mult Copiktra decât trebuie

Dacă luați prea mult Copiktra, contactați imediat medicul dumneavoastră sau farmacistul sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital. Luați cu dumneavoastră medicamentul și acest prospect, pentru a putea să descrieți cu ușurință ce ați luat.

Dacă uitați să luați Copiktra

Aveți grijă să nu uitați să luați o doză de Copiktra. Dacă uitați să luați o doză de Copiktra și au trecut mai puțin de 6 ore, luați doza uitată imediat și apoi luați doza următoare la ora obișnuită. Dacă uitați să

luați o doză și au trecut mai mult de 6 ore, așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o capsulă uitată.

Dacă încetați să luați Copiktra

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul dumneavoastră vă indică acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave.

Solicitați imediat asistență medicală dacă aveți una dintre următoarele reacții:

- Febră, frisoane sau alte semne ale unei infecții
- Diaree nou apărută sau agravată, mucus sau sânge în scaun sau dureri abdominale severe (în zona stomacului)
- Erupecie pe piele nou apărută sau agravată sau alte reacții ale pielii, inclusiv
 - răni sau ulcerații dureroase pe piele, buze sau în interiorul gurii
 - erupție pe piele severă cu bășici sau piele care se decojește
 - erupție pe piele însoțită de mâncărime și/sau febră
- Tuse sau dificultăți la respirație nou apărute sau agravate

Alte reacții adverse

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 persoană din 10

- Infecții ale căilor respiratorii superioare și inferioare, infecție a plămânilor (pneumonie)
- Scădere a numărului unor celule albe din sânge (neutropenie)
- Scădere a numărului de celule roșii din sânge (anemie)
- Scădere a numărului de celule din sânge care ajută la coagularea sângelui (trombocitopenie)
- Scădere a poftei de mâncare
- Dureri de cap
- Dificultăți la respirație (dispnee)
- Tuse
- Inflamație a intestinului (colită), diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), vărsături, greață, dureri de stomac
- Dificultăți la defecație (constipație)
- Erupecie pe piele, uneori cu bășici
- Dureri de mușchi, oase (dureri musculo-scheletice) și articulații (artralgie)
- Febră
- Oboseală sau slăbiciune
- Valoare crescută în sânge a unei anumite proteine care măsoară funcția pancreasului
- Creștere a valorilor enzimelor ficatului, observată la analizele de sânge

Frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 10

- Infecția se poate răspândi la organele vitale, ceea ce face ca organele să nu funcționeze corect (sepsis)
- Inflamație a plămânilor (pneumonită, caracterizată prin tuse și dificultăți la respirație)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 100

- Decojire severă și posibil letală a pielii (necroză epidermală toxică), sindrom Stevens-Johnson, erupție indusă de medicament cu creșterea numărului de celule albe din sânge (eozinofilie) și simptome care afectează întregul corp

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Copiktra

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Copiktra

- Substanța activă este duvelisib. Fiecare capsulă conține 15 mg sau 25 mg duvelisib (sub formă de monohidrat).
- Celelalte componente sunt:
Conținutul capsulei: dioxid de siliciu coloidal, crospovidonă, stearat de magneziu, celuloză microcristalină.
Capsula: gelatină, dioxid de titan (E 171), oxid roșu de fer (E 172).
Cerneală de imprimare neagră: glazură Shellac, oxid negru de fer (E 172), propilenglicol, hidroxid de amoniu.

Cum arată Copiktra și conținutul ambalajului

Copiktra 15 mg capsule

- Capsulă opacă, de culoare roz, inscripționată cu cerneală neagră cu „duv 15 mg” pe corpul capsulei.
- Mărimi de ambalaj: Cutie de carton pentru 28 de zile, ce conține 56 de capsule (2 blistere a câte 28 de capsule).

Copiktra 25 mg capsule

- Capsulă opacă, cu corpul de culoare albă până la aproape albă și capac portocaliu, inscripționată cu cerneală neagră cu „duv 25 mg” pe corp.
- Mărimi de ambalaj: Cutie de carton pentru 28 de zile, ce conține 56 de capsule (2 blistere a câte 28 de capsule).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

Producător

Millmount Healthcare Limited (care activează ca PCI Pharma Services)
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>