

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Copiktra 15 mg cápsulas duras

Copiktra 25 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Copiktra 15 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 15 mg de duvelisib (como monohidrato).

Copiktra 25 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 25 mg de duvelisib (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Copiktra 15 mg cápsulas duras

Cápsulas duras de gelatina, opacas y de color rosa, tamaño 2, con la inscripción en tinta negra «duv 15 mg». Dimensiones: 18 mm x 6 mm aproximadamente (longitud y diámetro).

Copiktra 25 mg cápsulas duras

Cápsulas duras de gelatina, opacas y de color blanco a blanquecino y naranja, tamaño 2, con la inscripción en tinta negra «duv 25 mg». Dimensiones: 18 mm x 6 mm aproximadamente (longitud y diámetro).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Copiktra en monoterapia está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con:

- Leucemia linfática crónica (LLC) en recidiva o resistente al tratamiento tras al menos dos tratamientos previos (ver secciones 4.4 y 5.1).
- Linfoma folicular (LF) resistente al tratamiento en al menos dos tratamientos sistémicos previos (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Copiktra debe realizarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada es de 25 mg de duvelisib dos veces al día. Cada ciclo consiste en un período de 28 días. El tratamiento se debe mantener hasta que se produzca progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Retrasos u omisiones de dosis

Se debe aconsejar a los pacientes que si olvidan tomar una dosis y han transcurrido menos de 6 horas desde la hora prevista para la dosis omitida, esta deberá tomarse de inmediato y después tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si olvidan tomar la dosis y han transcurrido más de 6 horas desde la hora prevista para la dosis omitida, los pacientes deberán esperar a tomar la siguiente dosis a la hora habitual.

Modificación de la dosis por el uso concomitante con inhibidores de CYP3A4

La dosis de Copiktra se debe reducir a 15 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) [ver sección 4.5]. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra de forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, fluconazol), aunque es preciso vigilar estrechamente las posibles reacciones adversas de duvelisib.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Las toxicidades se deben controlar tal como se indica en la 1 mediante una reducción de la dosis, la suspensión del tratamiento o la interrupción de Copiktra.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis de Copiktra y gestión de la toxicidad

Toxicidad	Grado de la reacción adversa	Gestión recomendada
Reacciones adversas no hematológicas		
Infecciones	Infección de grado 3 o superior	• Suspender Copiktra hasta que se resuelva la situación • Reanudar con la misma dosis o con una dosis reducida (25 mg o 15 mg dos veces al día)
	Citomegalovirus o citomegaloviremia clínica (prueba PCR o de antígenos positiva)	• Suspender Copiktra hasta que se resuelva la situación • Reanudar con la misma dosis o con una dosis reducida (25 mg o 15 mg dos veces al día) • Si se reanuda Copiktra, monitorizar en los pacientes la reactivación del CMV (prueba PCR o de antígenos positiva) al menos de manera mensual. En estudios clínicos de LNH_i, LF (IPI-145-06) y LLC/LLCP (IPI-145-07), los resultados de comenzar con la misma dosis o con una dosis reducida son comparables
	NPJ	• Si se sospecha NPJ, suspender Copiktra hasta que se evalúe la situación • Si se confirma NPJ, interrumpir Copiktra
Diarrea o colitis no infecciosa	Diarrea leve/moderada (grado 1-2, hasta 6 deposiciones al día con respecto al valor basal) que responde a los agentes antidiarreicos, O	• No cambiar la dosis • Iniciar un tratamiento complementario con agentes antidiarreicos según proceda • Monitorizar al menos una vez a la semana hasta que se resuelva la situación

Toxicidad	Grado de la reacción adversa	Gestión recomendada
	Colitis asintomática (grado 1)	
	Diarrea leve/moderada (grado 1-2, hasta 6 deposiciones al día con respecto al valor basal) que no responde a los agentes antidiarreicos	• Suspender Copiktra hasta que se resuelva la situación • Iniciar un tratamiento complementario con esteroides de acción gastrorresistente (por ejemplo, budesonida) • Monitorizar al menos una vez a la semana hasta que se resuelva la situación • Reanudar con una dosis reducida (15 mg dos veces al día)
	Dolor abdominal, deposiciones con presencia de moco o sangre, cambio en los hábitos intestinales, signos en la cavidad peritoneal, O Diarrea grave (grado 3, > 6 deposiciones al día con respecto a la situación basal)	• Suspender Copiktra hasta que se resuelva la situación • Iniciar un tratamiento complementario con esteroides de acción gastrorresistente (por ejemplo, budesonida) o esteroides sistémicos • Monitorizar al menos una vez a la semana hasta que se resuelva la situación • Reanudar con una dosis reducida (15 mg dos veces al día) • En caso de diarrea de grado 3 recurrente o colitis de cualquier grado, interrumpir Copiktra
	Potencialmente mortal	• Interrumpir Copiktra
Reacciones cutáneas	Grado 1-2	• No cambiar la dosis • Iniciar tratamiento complementario con emolientes, antihistamínicos (para el prurito) o esteroides tópicos • Monitorizar estrechamente
	Grado 3	• Suspender Copiktra hasta que se resuelva la situación • Revisar todos los medicamentos concomitantes e interrumpir los medicamentos que puedan contribuir al acontecimiento • Iniciar un tratamiento complementario con esteroides (tópicos o sistémicos) y antihistamínicos para el prurito • Monitorizar al menos una vez a la semana hasta que se resuelva la situación • Reanudar con una dosis reducida (15 mg dos veces al día) • Si la reacción cutánea grave no mejora, empeora o vuelve a aparecer, interrumpir Copiktra
	Potencialmente mortal	• Interrumpir Copiktra
	SSJ, NET, DRESS (cualquier grado)	• Interrumpir Copiktra con cualquier grado

Toxicidad	Grado de la reacción adversa	Gestión recomendada
Neumonitis sin sospecha de causa infecciosa	Neumonitis sintomática moderada (grado 2)	• Suspender Copiktra • Tratamiento con esteroides sistémicos • Si la neumonitis mejora y pasa a grado 0 o 1, Copiktra puede reanudarse con una dosis reducida (15 mg dos veces al día) • Si vuelve a aparecer una neumonitis no infecciosa o el paciente no responde al tratamiento con esteroides, interrumpir Copiktra
	Neumonitis grave (grado 3) o potencialmente mortal	• Interrumpir Copiktra • Tratamiento con esteroides sistémicos
Elevación de ALT/AST	De 3 a 5 × límite superior de la normalidad (LSN) (grado 2)	• Mantener la dosis de Copiktra • Monitorizar al menos una vez a la semana hasta que • < 3 × LSN
	> 5 a 20 × LSN (grado 3)	• Suspender Copiktra y monitorizar al menos una vez a la semana hasta que < 3 × LSN • Reanudar Copiktra con la misma dosis (25 mg dos veces al día) en la primera aparición o con una dosis reducida (15 mg dos veces al día) si vuelve a aparecer
	> 20 × LSN (grado 4)	• Interrumpir Copiktra
Reacciones adversas hematológicas		
Neutropenia	Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de 0,5 a $1,0 \times 10^9/l$	• Mantener la dosis de Copiktra • Monitorizar el RAN al menos una vez a la semana
	RAN inferior a $0,5 \times 10^9/L$	• Suspender Copiktra • Monitorizar el RAN hasta que sea $> 0,5 \times 10^9/l$ • Reanudar Copiktra con la misma dosis (25 mg dos veces al día) en la primera aparición o con una dosis reducida (15 mg dos veces al día) si vuelve a aparecer
Trombocitopenia	Recuento de plaquetas de 25 a $< 50 \times 10^9/l$ (grado 3) con hemorragia de grado 1	• No cambiar la dosis • Monitorizar los recuentos de plaquetas al menos una vez a la semana
	Recuento de plaquetas de 25 a $< 50 \times 10^9/l$ (grado 3) con hemorragia de grado 2 o Recuento de plaquetas $< 25 \times 10^9/l$ (grado 4)	• Suspender Copiktra • Monitorizar el recuento de plaquetas hasta que sea $\geq 25 \times 10^9/l$ y se haya detenido la hemorragia (si procede) • Reanudar Copiktra con la misma dosis (25 mg dos veces al día) en la primera aparición o con una dosis reducida (15 mg dos veces al día) si vuelve a aparecer

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; RAN = recuento absoluto de neutrófilos; AST = aspartato aminotransferasa; CMV = citomegalovirus; DRESS = erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; NPJ = neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; SSJ = síndrome de Stevens-Johnson; NET = necrólisis epidérmica tóxica; LSN = límite superior de la normalidad
Nota: la suspensión de la dosis durante un período de > 42 días debido a toxicidad relacionada con el tratamiento dará lugar a la interrupción permanente del tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de manera específica en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada. No se dispone de datos relativos a la insuficiencia renal grave y terminal con o sin diálisis renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática de clase A, B y C en la clasificación Child-Pugh (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de duvelisib en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

El uso de duvelisib en la población pediátrica para las indicaciones de LLC y LF no es apropiado.

Forma de administración

Copiktra se debe usar por vía oral y se puede tomar con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras. Se debe advertir a los pacientes que no abran, partan ni mastiquen las cápsulas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Consideraciones generales

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de duvelisib después del uso previo de idelalisib.

Infecciones

Se han notificado casos de infecciones graves, incluso mortales, en pacientes que recibieron duvelisib. Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, septicemia e infección de las vías respiratorias bajas. La mediana de tiempo hasta la aparición de infección de cualquier grado fue de 3 meses y el 75 % de los casos se produjeron en un período de 6 meses (ver sección 4.8).

Las infecciones deben tratarse antes de iniciar el tratamiento con duvelisib. Durante el tratamiento se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles infecciones, incluidos los signos y síntomas respiratorios. Se debe aconsejar a los pacientes que informen de inmediato si aparecen nuevas infecciones o estas empeoran (ver 1).

Se han notificado casos de NPJ graves, incluso mortales, en pacientes que recibieron duvelisib. Por tanto, se debe administrar un tratamiento profiláctico para la NPJ a todos los pacientes (ver 1). Se han notificado casos de infección o reactivación de CMV en pacientes que recibieron duvelisib. Durante el tratamiento, debe considerarse la posibilidad de administrar antivirales profilácticos para prevenir la infección por CMV, incluida su reactivación (ver 1).

Tratamiento profiláctico recomendado

Las infecciones deben tratarse antes de iniciar el tratamiento con duvelisib. Durante el tratamiento se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles infecciones, incluidos los signos y síntomas respiratorios. Se debe aconsejar a los pacientes que informen de inmediato si aparecen nuevos síntomas de infección o estos empeoran (ver 1).

Durante el tratamiento con duvelisib se debe administrar un tratamiento profiláctico para la NPJ. Cuando termine el tratamiento con duvelisib, se debe mantener el tratamiento profiláctico para la NPJ hasta que el recuento absoluto de linfocitos T CD4+ sea superior a 200 células/ μ l.

Se debe suspender el tratamiento con duvelisib en pacientes con sospecha de NPJ de cualquier grado y se debe interrumpir si esta se confirma.

Durante el tratamiento con duvelisib, debe considerarse la posibilidad de administrar antivirales profilácticos para prevenir la infección por CMV, incluida su reactivación.

Diarrea o colitis

Se han notificado casos de diarrea o colitis graves, incluso mortales, en pacientes que habían recibido duvelisib. La mediana de tiempo hasta la aparición de diarrea o colitis de cualquier grado fue de 4 meses y el 75 % de los casos se produjeron en un período de 8 meses. La mediana de duración de los acontecimientos fue de 0,5 meses. Se debe aconsejar a los pacientes que informen de inmediato si presentan nuevos síntomas de diarrea o estos empeoran (ver 1) (ver sección 4.8).

Reacciones cutáneas

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluso mortales, en pacientes que recibieron duvelisib. Entre los casos mortales se incluyeron erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). La mediana de tiempo hasta la aparición de reacción cutánea de cualquier grado fue de 3 meses, con una mediana de duración del acontecimiento de 1 mes (ver sección 4.8).

Las características observadas en los acontecimientos cutáneos graves se describieron principalmente como pruriginosas, eritematosas o maculopapulares. Entre las características observadas con menor frecuencia se incluyen exantema, descamación, eritrodermia, exfoliación de la piel, necrosis queratinocítica y erupción papular. Se debe aconsejar a los pacientes que informen de inmediato si aparecen nuevas reacciones cutáneas o estas empeoran (ver 1). Se deben revisar todos los medicamentos concomitantes y se deben interrumpir los medicamentos que puedan contribuir al acontecimiento.

Neumonitis

Se han notificado casos de neumonitis graves, incluso mortales, sin causa aparente de infección en pacientes que recibieron duvelisib. La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis de cualquier grado fue de 4 meses y el 75 % de los casos se produjeron en un período de 9 meses (ver sección 4.8). La mediana de duración del acontecimiento fue de 1 mes y en el 75 % de los casos se resolvió en un período de 2 meses (ver 1).

Toxicidad hepática

Se desarrolló una elevación de la ALT o AST de grado 3 y 4 en pacientes que recibieron duvelisib. En el 2 % de los pacientes se observó tanto un valor de ALT o AST superior a 3 x LSN, como un valor total de la bilirrubina superior a 2 x LSN. La mediana de tiempo hasta la aparición de la elevación de la transaminasa de cualquier grado fue de 2 meses, con una mediana de duración del acontecimiento de un mes. Durante el tratamiento con duvelisib se debe vigilar la función hepática mensualmente, sobre todo durante los tres primeros meses de tratamiento. Esta directriz también debe aplicarse a los pacientes que solo presenten elevación de la ALT y la AST.

Neutropenia

Se han notificado casos de neutropenia de grado 3 o 4 en pacientes que recibieron duvelisib. La mediana de tiempo hasta la aparición de neutropenia de grado ≥ 3 fue de 2 meses y el 75 % de los

casos se produjeron en un período de 4 meses. Se debe vigilar el recuento de neutrófilos al menos cada 2 semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento con duvelisib.

Inductores de CYP3A4

La exposición a duvelisib se puede ver reducida cuando se administra de forma concomitante con inductores potentes de CYP3A. La reducción de las concentraciones plasmáticas de duvelisib puede ocasionar una disminución de la eficacia, por lo que se debe evitar la administración concomitante de duvelisib con inductores potentes de CYP3A (ver sección 4.5).

Sustratos de CYP3A4

Duvelisib y su principal metabolito, IPI-656, son inhibidores potentes de CYP3A4. Por tanto, duvelisib puede interactuar con medicamentos metabolizados por CYP3A, lo que puede dar lugar a un aumento de las concentraciones séricas del otro medicamento (ver sección 4.5). Cuando se administra duvelisib de forma concomitante con otros medicamentos, se debe consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) del otro medicamento para conocer las recomendaciones acerca de la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4. Se debe evitar el tratamiento concomitante de duvelisib con sustratos de CYP3A sensibles y utilizar si es posible medicamentos alternativos menos sensibles a la inhibición de CYP3A4.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de duvelisib

Inductores potentes y moderados de CYP3A4

La administración concomitante de 600 mg una vez al día de rifampicina, un inductor potente de CYP3A, durante 7 días con una dosis única por vía oral de 25 mg de duvelisib en adultos sanos (N = 13) generó una reducción del 66 % de la $C_{\text{máx}}$ y del 82 % del AUC de duvelisib. La administración concomitante con un inductor potente de CYP3A reduce el área bajo la curva (AUC) de duvelisib (ver sección 5.2), lo que puede reducir la eficacia de duvelisib. Se debe evitar la administración concomitante de duvelisib con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, apalutamida, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan).

La administración concomitante de 200 mg dos veces al día de etravirina, un inductor moderado de CYP3A, durante 10 días con una dosis única por vía oral de 25 mg de duvelisib en adultos sanos (N = 20) generó una reducción del 16 % de la $C_{\text{máx}}$ y del 35 % del AUC de duvelisib. La administración concomitante de duvelisib con inductores moderados de CYP3A4 reduce a menos de 1,5 veces el AUC de duvelisib y no se recomienda reducir la dosis. Algunos ejemplos de inductores moderados de CYP3A4 son bosentán, efavirenz, etravirina, fenobarbital y primidona. Si se debe utilizar un inductor moderado de CYP3A4, es preciso vigilar estrechamente al paciente para detectar una posible falta de eficacia. Ejemplos: bosentán, efavirenz, etravirina, fenobarbital y primidona.

Inhibidores potentes y moderados de CYP3A

La administración concomitante de un inhibidor potente de CYP3A, ketoconazol [200 mg dos veces al día durante 5 días], con una dosis única por vía oral de 10 mg de duvelisib en adultos sanos (n = 16) aumentó 1,7 veces la $C_{\text{máx}}$ y 4 veces el AUC de duvelisib. Debido a la autoinhibición de CYP3A4 en función del tiempo, la susceptibilidad de duvelisib a inhibidores moderados y potentes de CYP3A4 disminuye en condiciones de estado estacionario. Según las simulaciones y los modelos farmacocinéticos basados en la fisiología (PBPK), se estima que el aumento de la exposición a duvelisib es aproximadamente de 1,6 veces en condiciones de estado estacionario en pacientes con cáncer cuando se utiliza de forma concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, como ketoconazol e itraconazol.

La dosis de duvelisib se debe reducir a 15 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con un inhibidor potente de CYP3A4 (ver sección 4.2) (por ejemplo, ketoconazol,

indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, cobicistat, voriconazol y posaconazol y zumo de pomelo).

La simulación y los modelos PBPK estimaron que no se produce ningún efecto clínicamente significativo en las exposiciones a duvelisib con un uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A4. No es necesario reducir la dosis de duvelisib cuando se administra de forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 (ver sección 4.2) (por ejemplo, aprepitant, ciprofloxacino, conivaptán, crizotinib, ciclosporina, diltiazem, dronedarona, eritromicina, fluconazol, fluvoxamina, imatinib, tofisopam y verapamilo).

Efecto de duvelisib en la farmacocinética de otros medicamentos

Sustratos de CYP3A4

La administración concomitante de varias dosis de duvelisib 25 mg dos veces al día durante 5 días con una dosis única por vía oral de midazolam 2 mg, un sustrato de CYP3A4 sensible, en adultos sanos (N = 14), aumentó 4,3 veces el AUC y 2,2 veces la $C_{\text{máx}}$ de midazolam. Las simulaciones de PBPK en pacientes con cáncer en condiciones de estado estacionario han mostrado que la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de midazolam aumentarían aproximadamente 2,5 veces y ≥ 5 veces, respectivamente. Se debe evitar la administración concomitante de midazolam y duvelisib.

Duvelisib y su principal metabolito, IPI-656, son inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe considerar una reducción de la dosis del sustrato de CYP3A4 cuando se administra de forma concomitante con duvelisib, especialmente en el caso de medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de toxicidad del sustrato de CYP3A sensible que se ha administrado de forma concomitante. Algunos ejemplos de sustratos sensibles son: alfentanilo, avanafil, buspirona, conivaptán, darifenacina, darunavir, ebastina, everolimus, ibrutinib, lomitapida, lovastatina, midazolam, naloxegol, nisoldipino, saquinavir, simvastatina, sirólimus, tacrolimus, tipranavir, triazolam, vardenafil, budesonida, dasatinib, dronedarona, eletriptán, eplerenona, felodipino, indinavir, lurasidona, maraviroc, quetiapina, sildenafil, ticagrelor y tolvaptán. Algunos ejemplos de sustratos moderadamente sensibles son: alprazolam, aprepitant, atorvastatina, colchicina, eliglustat, pimizida, rilpivirina, rivaroxaban y tadalafilo. Esta lista no es exhaustiva, solo tiene por objeto servir de orientación. Se debe consultar la ficha técnica o RCP del otro medicamento para conocer las recomendaciones acerca de la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4 (ver sección 4.4).

Anticonceptivos hormonales

Se desconoce si duvelisib disminuye la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Por tanto, se debe aconsejar a las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales que añadan un método de barrera como segundo método anticonceptivo (ver sección 4.6).

Inhibidores de la bomba de protones

El análisis farmacocinético poblacional (POPPK) ha mostrado que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) no afectan a la exposición de COPIKTRA. Los IBP se pueden administrar de forma concomitante con duvelisib.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de duvelisib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican la existencia de efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la función reproductora con exposiciones de trascendencia clínica (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Copiktra durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si duvelisib y sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. No se puede excluir el riesgo para el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Copiktra y durante al menos 1 mes después de la última dosis.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de duvelisib sobre la fertilidad. Se han observado efectos en los testículos de ratas, pero no de monos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Copiktra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (incidencia $\geq 20\%$) son diarrea o colitis, neutropenia, erupción, fatiga, pirexia, tos, náuseas, infección de las vías respiratorias altas, neumonía, dolor musculoesquelético y anemia.

Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia fueron neumonía, colitis y diarrea.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con el tratamiento con duvelisib se presentan de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia en la 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes con neoplasias hematológicas que recibieron duvelisib (N = 442)

Sistema de clasificación de órganos y	Todos los grados	Grado 3 o superior
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias bajas ¹	Muy frecuentes	Frecuentes
Septicemia	Frecuentes	Frecuentes
Infección de las vías respiratorias altas ¹	Muy frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia ¹	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Anemia ¹	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trombocitopenia ¹	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Pérdida de apetito	Muy frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea ¹	Muy frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea ¹	Muy frecuentes	Frecuentes
Neumonitis ²	Frecuentes	Frecuentes
Tos ¹	Muy frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales		

Sistema de clasificación de órganos y	Todos los grados	Grado 3 o superior
Diarrea/colitis ³	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Náuseas ¹	Muy frecuentes	Poco frecuentes
Vómitos	Muy frecuentes	Frecuentes
Dolor abdominal ¹	Muy frecuentes	Frecuentes
Estreñimiento	Muy frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ⁴	Muy frecuentes	Frecuentes
Prurito ¹	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético ¹	Muy frecuentes	Frecuentes
Artralgia	Muy frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia	Muy frecuentes	Frecuentes
Fatiga ¹	Muy frecuentes	Frecuentes
Exploraciones complementarias		
Aumento de la lipasa	Frecuentes	Frecuentes
Aumento de las transaminasas ⁵	Muy frecuentes	Frecuentes

¹ Término agrupado para las reacciones con varios términos preferentes.

² La neumonitis incluye los términos preferentes: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial e infiltración pulmonar.

³ La diarrea o la colitis incluyen los términos preferentes: colitis, enterocolitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, diarrea hemorrágica.

⁴ La erupción incluye los términos preferentes: dermatitis (incluidas la alérgica, exfoliativa y perivascular), eritema (incluido el multiforme), erupción (incluidas la exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, maculopapular, pruriginosa y pustular), necrólisis epidérmica tóxica y erupción cutánea tóxica, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, erupción medicamentosa y síndrome de Stevens-Johnson.

⁵ La elevación de la transaminasa incluye los términos preferentes: aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las transaminasas, hipertransaminasemia, lesión hepatocelular y hepatotoxicidad.

Nota: la suspensión de la dosis durante un período de > 42 días debido a toxicidad relacionada con el tratamiento dará lugar a la interrupción permanente del tratamiento.

Descripción de algunas reacciones adversas

Infecciones

Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, septicemia e infección de las vías respiratorias bajas. La mediana de tiempo hasta la aparición de una infección de cualquier grado fue de 3 meses (intervalo: de 1 día a 32 meses) y el 75 % de los casos se produjeron en un período de 6 meses. Las infecciones deben tratarse antes de iniciar el tratamiento con duvelisib. Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen de inmediato si aparecen nuevos signos y síntomas de infección o estos empeoran.

Para más información sobre el tratamiento de las infecciones, ver las secciones 4.2 (1) y 4.4.

Diarrea y colitis

La mediana de tiempo hasta la aparición de diarrea o colitis de cualquier grado fue de 4 meses (intervalo: de 1 día a 33 meses) y el 75 % de los casos se produjeron en un período de 8 meses. La mediana de duración del acontecimiento fue de 0,5 meses (intervalo: de 1 día a 29 meses; percentil 75: 1 mes). Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen de inmediato si presentan nuevos síntomas de diarrea o estos empeoran.

Neumonitis no infecciosa

La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis de cualquier grado fue de 4 meses (intervalo: de 9 días a 27 meses) y el 75 % de los casos se produjeron en un período de 9 meses. La mediana de duración del acontecimiento fue de 1 mes y el 75 % de los casos se resolvió en un período de 2 meses.

Se debe suspender el tratamiento con duvelisib en pacientes que presenten signos y síntomas pulmonares nuevos o progresivos como tos, disnea, hipoxia, infiltrados intersticiales en un estudio radiológico o una disminución de más del 5 % de la saturación de oxígeno y se debe evaluar su etiología. Si la neumonitis es infecciosa, los pacientes pueden retomar el tratamiento con duvelisib con la dosis previa una vez que se hayan resuelto los signos o síntomas pulmonares y de infección.

Reacciones cutáneas graves

La mediana de tiempo hasta la aparición de una reacción cutánea de cualquier grado fue de 3 meses (intervalo: de 1 día a 29 meses; percentil 75: 6 meses), con una mediana de duración del acontecimiento de 1 mes (intervalo: de 1 día a 37 meses; percentil 75: 2 meses). Entre las reacciones cutáneas graves se incluyen erupción, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Si se produce una sobredosis, se debe supervisar al paciente para detectar indicios de toxicidad (ver sección 4.8). En caso de sobredosis, es preciso proporcionar un tratamiento y medidas generales de apoyo. Se debe supervisar al paciente para controlar los signos y síntomas, los parámetros de laboratorio y las constantes vitales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), código ATC: L01EM04

Mecanismo de acción

Duvelisib es un inhibidor dual de la fosfatidilinositol 3-quinasa p110δ (PI3K-δ) y PI3K-γ. La inhibición de la PI3K-δ reduce directamente la proliferación y la supervivencia de las líneas de linfocitos B malignos y de las células tumorales primarias de la LLC, mientras que la inhibición de la PI3K-γ reduce la actividad de los linfocitos T CD4+ y macrófagos en el microambiente tumoral para sustentar los linfocitos B malignos. Con 25 mg dos veces al día, las concentraciones plasmáticas de duvelisib pueden no ser lo suficientemente elevadas como para causar una inhibición sostenida de la PI3K-γ, por lo que la contribución a la eficacia de la inhibición de la PI3K-γ puede ser limitada.

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de varias dosis de duvelisib 25 y 75 mg dos veces al día en el intervalo QT corregido (QTc) en pacientes con neoplasias hematológicas tratadas previamente. No se observaron aumentos de > 20 ms en el intervalo QTc.

Eficacia clínica en la LLC/LLCP en recidiva o resistente al tratamiento

IPI-145-07

En un ensayo abierto, aleatorizado y multicéntrico (estudio IPI-145-07) se comparó duvelisib frente a ofatumumab en 319 pacientes adultos con LLC (N = 312) o LLCP (N = 7) después de que hubiesen recibido al menos un tratamiento previo. Los pacientes no eran aptos para recibir un tratamiento con análogos de la purina (conforme a las directrices de la National Comprehensive Cancer Network o la

Sociedad Europea de Oncología Médica), incluyendo una recaída en ≤ 36 meses desde el inicio de un régimen de quimioinmunoterapia basado en la purina o una recaída en ≤ 24 meses desde el inicio de un régimen de monoterapia basado en la purina. Los pacientes que previamente recibieron inhibidores de la BTK o PI3K fueron excluidos del ensayo. Ninguno de los pacientes participantes recibieron un tratamiento previo basado en inhibidores de la BCL-2.

En el estudio se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 1:1 para recibir duvelisib 25 mg dos veces al día hasta que se produjera la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable o bien 7 ciclos de ofatumumab. Ofatumumab se administró por vía intravenosa a una dosis inicial de 300 mg, seguida una semana después de 2 000 mg una vez a la semana para 7 dosis y, a continuación, 2 000 mg una vez cada 4 semanas para 4 dosis adicionales. No estaba permitido mantener el tratamiento con ofatumumab más allá de 7 ciclos, por lo que ningún paciente recibió más de 7 ciclos de ofatumumab.

En la población global del estudio (160 pacientes aleatorizados para recibir duvelisib y 159 para recibir ofatumumab), la mediana de edad de los pacientes fue de 69 años (intervalo: de 39 a 90 años), con un 68 % de pacientes mayores de 65 años, un 60 % de pacientes varones y un 92 % con estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (ECOG) de 0 o 1. El 61 % de los pacientes se encontraban en estadio $\geq I$ de Rai y el 39 % en estadio $\geq B$ de Binet. El porcentaje de pacientes con IGHV no mutados (cadenas pesadas de inmunoglobulinas V-111) fue del 71 %. El 38 % había recibido 1 línea previa de tratamiento y el 62 % había recibido 2 o más líneas previas. El 94 % de los pacientes había recibido un tratamiento alquilante previo, habiendo recibido el 38 % de los pacientes un tratamiento previo con bendamustina; el 80 % de los pacientes recibieron un tratamiento previo con rituximab. El 60 % del grupo de duvelisib y el 71 % del grupo de ofatumumab había recibido un tratamiento previo con análogos de la purina (aunque no eran resistentes conforme a los criterios de IwCLL). En el nivel basal, el 46 % de los pacientes tenía al menos un tumor ≥ 5 cm, el 24 % de los pacientes tenía una delección de 17p documentada, el 32 % de los pacientes tenía una delección de 17p documentada o una mutación de *TP53*, y el 23 % tenía una delección de 11q documentada. La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial fue de 7 años (intervalo: de 0,3 a 34,7 años). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de recidiva/resistencia más reciente fue de 2,4 meses (intervalo: de 0,2 a 80,2 meses). La mediana de tiempo desde el tratamiento sistémico más reciente fue de 19,5 meses (intervalo: de 0,5 a 148,8 meses).

Durante el tratamiento aleatorizado, la mediana de la duración de la exposición a duvelisib fue de 12 meses (intervalo: de 0,2 a 37), habiendo recibido el 72 % de los pacientes al menos 6 meses y el 49 % al menos 12 meses de tratamiento con duvelisib. La mediana de la duración de la exposición a ofatumumab fue de 5 meses (intervalo: de $< 0,1$ a 6).

La aprobación de Copiktra se basa en el análisis de la eficacia y la seguridad de los pacientes que recibieron al menos 2 líneas previas de tratamiento, en el que la relación beneficio/riesgo fue mayor en la población que había recibido un tratamiento previo más potente con respecto a la población global del ensayo.

En este subconjunto de pacientes que recibieron al menos 2 líneas previas de tratamiento (95 aleatorizados a duvelisib y 101 a ofatumumab), la mediana de edad de los pacientes fue de 69 años (intervalo: de 40 a 90 años), con un 70 % de pacientes mayores de 65 años, un 59 % de pacientes varones y un 88 % con estado funcional de ECOG de 0 o 1. El 62 % de los pacientes se encontraban en estadio $\geq I$ de Rai y el 38 % en estadio $\geq B$ de Binet. El porcentaje de pacientes con IGHV no mutados (cadenas pesadas de inmunoglobulinas V-111) fue del 69 %. El 46 % había recibido 2 líneas previas de tratamiento y el 54 % había recibido 3 o más líneas previas. El 96 % de los pacientes había recibido un tratamiento alquilante previo, habiendo recibido el 51 % de los pacientes un tratamiento previo con bendamustina; el 86 % de los pacientes recibieron un tratamiento previo con rituximab. El 70 % del grupo de duvelisib y el 77 % del grupo de ofatumumab había recibido un tratamiento previo con análogos de la purina (aunque no eran resistentes conforme a los criterios de IwCLL). En el nivel basal, el 52 % de los pacientes tenía al menos un tumor ≥ 5 cm, el 22 % de los pacientes tenía una delección de 17p documentada, el 31 % de los pacientes tenía una delección de 17p documentada o una mutación de *TP53* y el 27 % de los pacientes tenía una delección de 11q documentada. La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial fue de 8 años (intervalo: de 0,9 a 34,7 años). La mediana de tiempo

desde el diagnóstico de recidiva/resistencia más reciente fue de 2,6 meses (intervalo: de 0,2 a 69 meses). La mediana de tiempo desde el tratamiento sistémico más reciente fue de 15,5 meses (intervalo: de 0,5 a 107,2 meses).

Durante el tratamiento aleatorizado, la mediana de la duración de la exposición a duvelisib fue de 13 meses (intervalo: de 0,2 a 37), habiendo recibido el 80 % de los pacientes al menos 6 meses y el 52 % al menos 12 meses de tratamiento con duvelisib. La mediana de la duración de la exposición a ofatumumab fue de 5 meses (intervalo: de < 0,1 a 6).

La eficacia se basó en la supervivencia libre de progresión (SLP) como criterio principal de valoración, según la evaluación de un comité de revisión independiente (CRI). Los pacientes de ambos grupos debían seguir siendo objeto de seguimiento para controlar la progresión de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento aleatorizado hasta el inicio del tratamiento antineoplásico posterior. Entre otras medidas de eficacia se incluyó la tasa de respuesta global. Las variables de eficacia de la tasa de respuesta global y la supervivencia global se establecieron como variables secundarias de eficacia clave, y debían comprobarse de manera secuencial únicamente si la variable primaria de SLP era significativa.

Los resultados se presentan en la Tabla 3 y el Gráfico 1 para el subconjunto de pacientes que recibieron al menos dos tratamientos previos.

Tabla 3: Eficacia en la LLC tras al menos dos tratamientos previos (IPI-145-07)

Resultado	Duvelisib N = 95	Ofatumumab N = 101
SLP según evaluación del CRI		
SLP mediana (IC del 95 %), meses ^a	16,4 (12,0; 20,5)	9,1 (7,9; 10,7)
Razón de riesgo (IC del 95 %), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,4 (0,27; 0,59)	
Valor <i>p</i>	< 0,0001	
Tasa de respuesta según evaluación del CRI		
TRG, n (%) ^c (IC del 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 <i>p</i>	< 0,0001	
Supervivencia general (SG^d)		
SG mediana (IC del 95 %), meses ^a	45,2 (35,9; 59,7)	46,9 (33,3; 75,0)
Razón de riesgo (Hazard ratio) (IC del 95 %), ^b valor <i>p</i> de duvelisib/ofatumumab	1,1 (0,7; 1,6) 0,6065	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; CRI = comité de revisión independiente; SLP = supervivencia libre de progresión; RP = respuesta parcial;

^a Estimación de Kaplan-Meier

^b Modelo de riesgos proporcionales estratificados de Cox usando los estratos aleatorizados que se emplearon en la aleatorización

^c Criterios de IwCLL o criterios de respuesta de IWG revisados, con la modificación de la linfocitosis inducida por fármacos

^d El análisis de SG incluye datos de pacientes que recibieron ofatumumab durante el estudio y posteriormente recibieron duvelisib en un estudio de ampliación, basado en el análisis por intención de tratar. Los pacientes de ambos grupos siguieron siendo objeto de seguimiento para controlar la SG tras la interrupción del tratamiento aleatorizado, con independencia de los tratamientos posteriores que recibiesen. La SG se ha actualizado según el análisis final, con todos los sujetos del estudio.

Tabla 4: Resumen de la SLP y de las tasas de respuesta en el tratamiento de los subgrupos en pacientes con al menos dos tratamientos previos – (IPI-145-07)

Resultado según evaluación del CRI	Duvelisib	Ofatumumab
deleción de 17p/mutación de <i>TP53</i>	N = 29	N = 30

Tabla 4: Resumen de la SLP y de las tasas de respuesta en el tratamiento de los subgrupos en pacientes con al menos dos tratamientos previos – (IPI-145-07)

Resultado según evaluación del CRI	Duvelisib	Ofatumumab
SLP mediana (IC del 95 %), meses ^a	12,8 (8,9; 22,1)	8,7 (5,3; 12,6)
Razón de riesgo (IC del 95 %), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,36 (0,18; 0,72)	
TRG, (IC del 95 %) ^c	72,4 (56,1; 88,7)	36,7 (19,4; 53,9)
Edad ≥ 65	N = 68	N = 69
SLP mediana (IC del 95 %), meses ^a	16,4 (10,4; 24,0)	9,2 (8,7; 10,8)
Razón de riesgo (IC del 95 %), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,38 (0,24; 0,61)	
TRG, (IC del 95 %) ^c	77,9 (68,1; 87,8)	39,1 (27,6; 50,6)
IGHV no mutados	N = 65	N = 70
SLP mediana (IC del 95 %), meses ^a	17,4 (12,0; 24,0)	9,0 (7,3; 10,7)
Razón de riesgo (IC del 95 %), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,27 (0,17; 0,45)	
TRG, (IC del 95 %) ^c	86,2 (77,8; 94,6)	40 (28,5; 51,5)

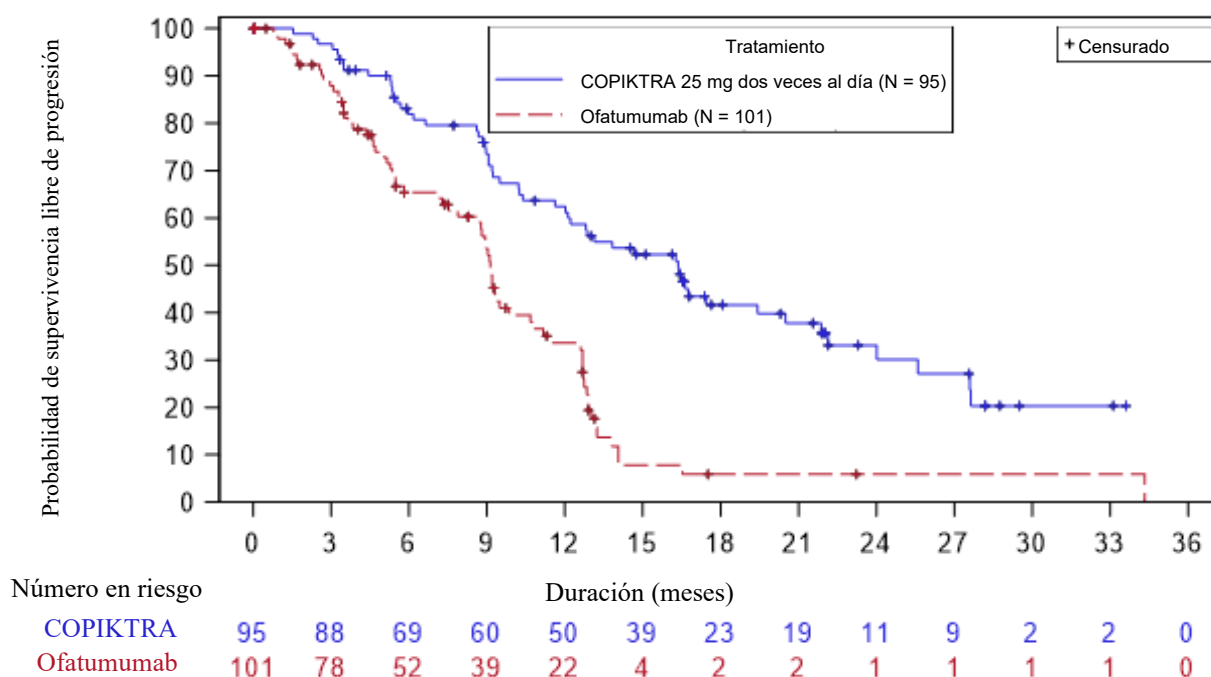
Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; CRI = comité de revisión independiente; SLP = supervivencia libre de progresión

^a Estimación de Kaplan-Meier

^b Modelo de riesgos proporcionales de Cox

^c Criterios de IwCLL o criterios de respuesta de IWG revisados, con la modificación de la linfocitosis inducida por fármacos

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la SLP según evaluación del CRI en pacientes con al menos dos tratamientos previos (IPI-145-07)



Eficacia clínica en el linfoma folicular (LF) en recidiva o resistente al tratamiento

IPI-145-06

La eficacia de duvelisib en pacientes con LF tratado anteriormente se basa en un ensayo multicéntrico de un solo grupo (estudio IPI-145-06). En este estudio, se administró duvelisib 25 mg dos veces al día en 129 pacientes con linfoma no-Hodgkin de linfocitos B indolente (LNHi, que incluye: LF, n = 83; LLCP, n = 28; y linfoma de la zona marginal [LZM], n = 18) que eran resistentes al tratamiento con

rituximab y a la quimioterapia o bien a la radioinmunoterapia. Se definió «enfermedad resistente» como una remisión menor que una remisión parcial o cuando se produjo una recaída en un período de 6 meses desde la última dosis. El ensayo excluyó a los pacientes con LF de grado 3b, transformación a linfoma de células grandes, trasplante alogénico previo y exposición previa a un inhibidor de PI3K y a un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton.

La mediana de edad era de 65 años (intervalo: de 30 a 90 años) con un 50 % de pacientes mayores de 65 años y un 14 % de 75 años o más, un 68 % de pacientes varones y un 40 % con cáncer con gran masa tumoral evaluado al inicio (lesiones seleccionadas ≥ 5 cm). Los pacientes habían recibido una mediana de tres líneas previas de tratamiento (intervalo: de 1 a 18), siendo el 96 % resistente al último tratamiento y el 77 % a 2 o más líneas previas de tratamiento. El 98 % de los pacientes presentó resistencia al tratamiento con rituximab y el 91 % presentó resistencia a un agente alquilante. La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 75 %) sufrió una recaída temprana (falta de respuesta al tratamiento o progresión de la enfermedad [PE] o intervalo de tiempo hasta el siguiente tratamiento inferior a 2 años) tras la primera pauta de tratamiento. La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial fue de 4,5 años (intervalo de 4 meses a 27 años). La mayoría de los pacientes (95 %) tenía un estado funcional de ECOG de 0 o 1.

La mediana de duración de la exposición a duvelisib fue de 7 meses (intervalo: de 0,4 a 45,5), habiendo recibido el 53 % de los pacientes al menos 6 meses y el 26 % al menos 12 meses de tratamiento con duvelisib.

La eficacia se basó en el criterio principal de valoración de la tasa de respuesta global. Los criterios secundarios fueron la supervivencia libre de progresión, la duración de la respuesta según la evaluación de un CRI y la supervivencia global (Tabla 5).

Tabla 5: Eficacia en pacientes con al menos dos tratamientos previos, LF en recidiva o resistente al tratamiento (IPI-145-06)

Variable	
LF	N = 73
TRG, n (%) ^a	29 (40)
IC del 95 %	(31, 54)
RC, n (%)	0
RP, n (%)	29 (40)
Duración de la respuesta	
Intervalo, meses	de 0,0* a 41,9*
Mediana DR (IC del 95 %), meses ^b	10,01 (6,3, NE)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; CRI = comité de revisión independiente; TRG = tasa de respuesta global; RP = respuesta parcial

^a Según evaluación del CRI de conformidad con los criterios revisados del Grupo Internacional de Trabajo

^b Estimación de Kaplan-Meier

+ Indica una observación censurada

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos de duvelisib participaron 270 pacientes (61 %) que tenían 65 años o más y 104 (24 %) que tenían 75 años o más. No se observaron diferencias importantes en la eficacia o seguridad entre los pacientes menores de 65 años y los pacientes de 65 años o más. No es necesario ajustar la dosis de manera específica en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 5.2).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos con duvelisib para el tratamiento de neoplasias malignas de linfocitos B maduros en todos los grupos de la población pediátrica desde el nacimiento hasta menos 18 años de edad (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La exposición a duvelisib aumentó de manera proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 8 mg a 75 mg (de 0,3 a 3 veces la dosis recomendada) tras la administración de una dosis única. No se estableció la proporcionalidad de la dosis tras la administración de varias dosis.

En condiciones de estado estacionario tras la administración de 25 mg dos veces al día de duvelisib en pacientes, la media geométrica (CV %) de la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) fue de 1,5 (64 %) $\mu\text{g/ml}$ y el AUC fue de 7,9 (77 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de 25 mg de duvelisib tras la administración de una dosis única por vía oral en voluntarios sanos fue del 42 %. La mediana de tiempo para alcanzar la concentración máxima ($T_{\text{máx}}$) se observó al cabo de 1 a 2 horas en los pacientes.

Efecto de los alimentos

Duvelisib se puede administrar sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. La administración de una dosis única de duvelisib con alimentos ricos en grasas (las grasas representaron aproximadamente el 50 % del contenido calórico total de los alimentos) redujo la $C_{\text{máx}}$ en un 37 % aproximadamente y redujo el AUC en un 6 % aproximadamente, en comparación con las condiciones de ayuno.

Distribución

La unión a proteínas de duvelisib es superior al 95 %. La relación media de las concentraciones sanguíneas/plasmáticas fue de 0,5. La media geométrica (CV %) del volumen de distribución aparente en condiciones de estado estacionario (V_{ss}/F) fue de 28,5 l (62 %).

Biotransformación

Duvelisib se metaboliza principalmente a través del citocromo P450 (CYP3A4). El principal metabolito es IPI-656, que está farmacológicamente inactivo en niveles de exposición observados clínicamente.

Eliminación

La media geométrica (CV %) del aclaramiento general aparente en condiciones de estado estacionario es de 4,2 l/h (56 %) en pacientes con linfoma o leucemia. La media geométrica (CV %) de la semivida de duvelisib es de 4,7 horas (57 %) durante 0 a 8 horas después de la administración.

Excreción

Tras una dosis única por vía oral de 25 mg de duvelisib radiomarcado, se excretó el 79 % de la radioactividad con las heces (11 % sin modificar) y se excretó el 14 % en la orina (1 % sin modificar). Estos datos han sido determinados en pacientes sanos.

Estudios de interacción farmacológica *in vitro*

Duvelisib es un sustrato de glucoproteína-P (P-gp) y una proteína resistente al cáncer de mama (BCRP). Duvelisib se absorbe muy bien tras su administración oral, por lo que no se prevé un efecto clínicamente significativo de los inhibidores de la P-gp y la BCRP.

Los estudios *in vitro* combinados con datos farmacocinéticos *in vivo* en humanos revelaron que es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente significativas de duvelisib y su principal metabolito IPI-656 con los sustratos de OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP o P-gp. Por tanto, no se considera necesario realizar estudios de interacción con P-gp, BCRP y CYP2C8.

Se determinó que tanto duvelisib como IPI-656 eran inhibidores directos de CYP2C8 y CYP3A4, así como inhibidores dependientes del metabolismo de CYP3A4 (ver sección 4.5). Las simulaciones indicaron que en dosis supratrapéuticas duvelisib puede ser un inhibidor leve de CYP2C8, por lo que es poco probable que genere interacciones clínicamente significativas.

Poblaciones especiales

Factores como la edad (de 18 a 90 años), el sexo, la raza, la insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina de 23 a 80 ml/min), la insuficiencia hepática (clase A, B y C en la clasificación Child-Pugh) y el peso corporal (de 40 a 154 kg) no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la exposición a duvelisib.

La farmacocinética de duvelisib fue muy variable en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. La media geométrica del $AUC_{0-\infty}$ de duvelisib en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada, y grave fue más baja (en un 20 %) con respecto a la exposición observada en pacientes sanos, y fue del 89 %, 94 % y 81 % de la exposición observada en pacientes sanos, por lo que no se considera clínicamente significativa. Las exposiciones en pacientes con insuficiencia moderada y grave fueron muy variables (CV % 46-67 %) y es preciso vigilar estrechamente a estos pacientes para detectar reacciones adversas (ver sección 4.4).

Las exposiciones obtenidas en pacientes con cáncer aproximadamente fueron el doble de las exposiciones observadas en pacientes sanos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas y monos *Cynomolgus*, los efectos adversos estuvieron principalmente relacionados con una farmacología exacerbada previsible, incluidos los efectos adversos sobre el tejido linfático, la médula ósea y los parámetros hematológicos en exposiciones de duvelisib (fracción libre) de 8 a 16 veces superiores, lo que corresponde a una dosis total de duvelisib equivalente a 2-11 veces la dosis máxima recomendada (DMR) de 25 mg dos veces al día en humanos.

En los ensayos *in vitro* o *in vivo* duvelisib no causó daños genéticos.

En un estudio de búsqueda de intervalo de dosis y en un estudio pivotal de toxicidad para el desarrollo embriofetal en ratas y conejos, duvelisib (fracción libre) generó toxicidad para el desarrollo embriofetal solo en niveles de exposición plasmática (fracción libre) de > 25 veces la dosis de 25 mg dos veces al día en humanos (DMR), lo que corresponde a 4-5 veces las concentraciones plasmáticas totales.

No se realizaron estudios de fertilidad con duvelisib. Se observaron hallazgos histológicos en ratas macho y hembra en los estudios de toxicidad por dosis repetidas, que incluían testículos (atrofia del epitelio seminífero, pérdida de peso y testículos blandos) y epidídimo (tamaño pequeño, oligospermia/aspermia) en los machos y ovarios (pérdida de peso) y útero (atrofia) en las hembras.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con duvelisib.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Dióxido de silicio coloidal

Crospovidona

Estearato de magnesio

Celulosa microcristalina

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Dióxido de titanio (E 171)

Óxido de hierro rojo (E 172)

Tinta negra de impresión

Goma laca

Óxido de hierro negro (E 172)

Propilenglicol

Hidróxido de amonio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Copiktra 15 mg cápsulas duras

5 años

Copiktra 25 mg cápsulas duras

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Copiktra 15 mg cápsulas duras

Blísteres de PVC-PE-PCTFE/aluminio a prueba de niños.

Tamaño del envase: caja de 28 días que contiene 56 cápsulas (2 blísteres con 28 cápsulas cada uno).

Copiktra 25 mg cápsulas duras

Blísteres de PVC-PE-PCTFE/aluminio a prueba de niños.

Tamaño del envase: caja de 28 días que contiene 56 cápsulas (2 blísteres con 28 cápsulas cada uno).

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1542/001

EU/1/21/1542/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19/mayo/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Copiktra 15 mg cápsulas duras
duvelisib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 15 mg de duvelisib (como monohidrato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 cápsulas duras (2 blísteres de 28 cápsulas cada uno)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/21/1542/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Copiktra 15 mg cápsulas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR QUE CONTIENE EL BLÍSTER

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Copiktra 15 mg cápsulas duras
duvelisib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 15 mg de duvelisib (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

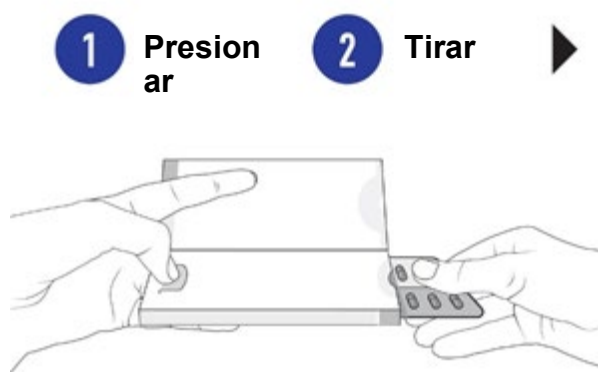
4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

1. Presionar y mantener la presión aquí



INSTRUCCIONES DE APERTURA

1. Presionar el botón suavemente con el pulgar y mantener presionado.
2. Extraer el blíster.
3. Buscar en el blíster la cápsula diaria correspondiente y presionar sobre ella para sacarla.
4. Para cerrar, volver a introducir el blíster en la caja.

2. Tirar aquí

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1542/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Copiktra 15 mg cápsulas duras
duvelisib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Secura Bio Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Copiktra 25 mg cápsulas duras
duvelisib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 25 mg de duvelisib (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 cápsulas duras (2 blísteres de 28 cápsulas cada uno)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1542/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Copiktra 25 mg cápsulas

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR QUE CONTIENE EL BLÍSTER

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Copiktra 25 mg cápsulas duras
duvelisib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 25 mg de duvelisib (como monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

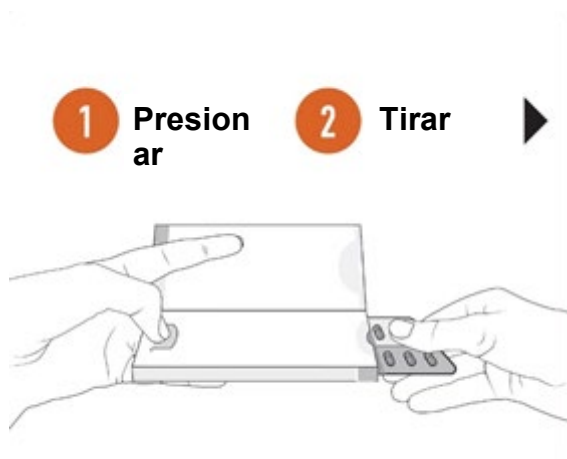
4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

1. Presionar y mantener la presión aquí



INSTRUCCIONES DE APERTURA

1. Presionar el botón suavemente con el pulgar y mantener presionado.
2. Extraer el blíster.
3. Buscar en el blíster la cápsula diaria correspondiente y presionar sobre ella para sacarla.
4. Para cerrar, volver a introducir el blíster en la caja.

2. Tirar aquí

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1542/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Copiktra 25 mg cápsulas duras
duvelisib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Secura Bio Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Copiktra 15 mg cápsulas duras

Copiktra 25 mg cápsulas duras
duvelisib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Copiktra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Copiktra
3. Cómo tomar Copiktra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Copiktra
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Copiktra y para qué se utiliza

Copiktra es un medicamento oncológico que contiene el principio activo duvelisib. Bloquea los efectos de las enzimas necesarias para el crecimiento y la supervivencia de los linfocitos B (un tipo de glóbulo blanco). Estas enzimas están excesivamente activadas en determinados glóbulos blancos cancerosos y, al bloquearlos, Copiktra puede eliminar y reducir el número de linfocitos B cancerosos.

Copiktra se utiliza para el tratamiento de los cánceres de linfocitos B:

- leucemia linfocítica crónica (o linfoma linfocítico de células pequeñas)
- linfoma folicular.

En ambas enfermedades, los linfocitos B se multiplican con demasiada rapidez y viven demasiado tiempo, por lo que están presentes en exceso en la sangre o en los ganglios linfáticos. Copiktra se utiliza cuando los pacientes han recibido al menos otros dos tratamientos previos que no funcionaron o que han dejado de funcionar.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Copiktra

No tome Copiktra

- si es alérgico al duvelisib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si tiene dudas, consulte a su médico antes de tomar Copiktra.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Copiktra:

- si presenta una infección. Debe tratarse antes de que comience a tomar Copiktra.

- si tiene problemas intestinales.
- si tiene problemas pulmonares o respiratorios.

Infecciones

Las infecciones son frecuentes durante el tratamiento con Copiktra y pueden ser de gravedad e incluso producir la muerte. Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero si tiene fiebre, escalofríos u otros signos de infección durante el tratamiento con Copiktra. Su médico puede prescribirle un medicamento adicional mientras esté tomando Copiktra para prevenir ciertos tipos de infección.

Diarrea o inflamación del intestino

La diarrea o la inflamación del intestino (colitis) es frecuente durante el tratamiento con Copiktra y puede ser de gravedad e incluso producir la muerte. Informe inmediatamente a su médico o farmacéutico si presenta nuevos síntomas de diarrea o estos empeoran, si observa presencia de moco o sangre en las deposiciones o si tiene dolor abdominal (zona del estómago) intenso. Su médico o farmacéutico debe prescribirle un medicamento que alivie la diarrea y hacerle revisiones al menos una vez a la semana. Si la diarrea es grave o no funcionan los medicamentos antidiarreicos, puede que sea necesario prescribirle un tratamiento con esteroides.

Reacciones cutáneas

Copiktra puede causar erupciones y otro tipo de reacciones cutáneas que pueden ser de gravedad e incluso producir la muerte. Informe inmediatamente a su médico o farmacéutico si presenta nuevos síntomas de erupción cutánea o estos empeoran, u otras reacciones cutáneas durante el tratamiento con Copiktra, incluidas las siguientes:

- lesiones dolorosas o úlceras en la piel, los labios o la boca;
- erupción grave con ampollas o descamación de la piel;
- erupción con prurito;
- erupción con fiebre.

Es posible que su médico deba prescribirle medicamentos, incluido un esteroide, para tratar la erupción u otras reacciones cutáneas.

Inflamación de los pulmones

Copiktra puede causar la inflamación de los pulmones, que puede ser de gravedad e incluso producir la muerte. Informe inmediatamente a su médico o farmacéutico si presenta nuevos síntomas de tos o dificultad respiratoria o estos empeoran. Puede que su médico revise sus pulmones si está teniendo problemas respiratorios. Puede que su médico le prescriba un esteroide si presenta inflamación de los pulmones que no se debe a una infección.

Elevación de las enzimas hepáticas

Copiktra puede causar anomalías en los análisis de sangre para controlar el hígado. Su médico comprobará si se producen problemas hepáticos durante el tratamiento con Copiktra. Informe inmediatamente a su médico si presenta cualquier síntoma de problema hepático, incluidos amarilleamiento de la piel o del blanco de los ojos (ictericia), dolor abdominal, hematomas o hemorragia con más facilidad de lo habitual.

Hemograma

Se puede producir un recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia) y una disminución del número de glóbulos rojos (anemia) en pacientes tratados con Copiktra. Ambos casos pueden ser graves. Su médico debe realizarle un hemograma con regularidad. Informe inmediatamente a su médico si tiene fiebre o presenta cualquier signo de infección, si siente cansancio o mareo o si tiene dolor de cabeza.

Si experimenta alguno de los efectos adversos graves anteriores durante el tratamiento con Copiktra, su médico puede suspender el tratamiento y cambiar la dosis de Copiktra o bien interrumpir completamente el tratamiento con Copiktra.

Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años de edad, ya que la administración de este medicamento no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Copiktra

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Copiktra puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Copiktra.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- **alfentanilo, fentanilo, metadona, buprenorfina/naloxona**, medicamentos utilizados para aliviar el dolor;
- **alfuzosina**, un medicamento utilizado para tratar el aumento de tamaño de la próstata;
- **amiodarona, bepridil, disopiramida, lidocaína, quinidina**, medicamentos utilizados para tratar problemas cardíacos;
- **amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo**, medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial y los problemas cardíacos;
- **amprenavir, atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir**, medicamentos utilizados para tratar las infecciones por VIH;
- **aprepitant**, medicamento utilizado para prevenir el vómito;
- **boceprevir, telaprevir**, medicamentos utilizados para tratar la hepatitis C;
- **bosentán**, medicamento utilizado para tratar la hipertensión arterial pulmonar, una enfermedad pulmonar que dificulta la respiración;
- **budesonida, fluticasona**, esteroides utilizados para tratar la alergia al polen y el asma, y **salmeterol**, utilizado para tratar el asma;
- **buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, medicamentos utilizados para tratar los trastornos del sistema nervioso;
- **carbamazepina, mefenitoína, fenitoína**, medicamentos utilizados para prevenir las crisis convulsivas;
- **ciclosporina, sirólimus, tacrolimus**, medicamentos utilizados para la profilaxis del rechazo de órganos después de un trasplante;
- **ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, nafcilina, telitromicina**, medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas;
- **cisaprida**, medicamento utilizado para aliviar algunos problemas estomacales;
- **colchicina**, medicamento utilizado para tratar la gota;
- **conivaptán**, medicamento para tratar problemas cardíacos;
- **dabigatrán, warfarina**, medicamentos utilizados para prevenir los coágulos sanguíneos;
- **dasatinib, imatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastina, vincristina**, medicamentos utilizados para tratar el cáncer;
- **dihidroergotamina, ergotamina**, medicamentos utilizados para tratar la migraña;
- **fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol**, medicamentos para tratar infecciones por hongos;
- **midazolam, triazolam**, cuando se toman por vía oral para ayudar a dormir o aliviar la ansiedad;
- **modafinilo**, medicamento utilizado para tratar la somnolencia excesiva;
- **anticonceptivos hormonales orales o implantados**, utilizados para prevenir el embarazo;
- **pimozida**, medicamento utilizado para tratar pensamientos o sentimientos anómalos;
- **quetiapina**, medicamento utilizado para tratar la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión mayor;
- **rifabutina, rifampicina**, medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas, entre ellas la tuberculosis;
- **sildenafil, tadalafilo**, medicamentos utilizados para tratar la impotencia y la hipertensión pulmonar, una enfermedad del pulmón que dificulta la respiración;

- **medicamentos del grupo «estatina» como atorvastatina, lovastatina, simvastatina**, utilizados para reducir el colesterol;
- **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*), un remedio a base de plantas utilizado para tratar la depresión y la ansiedad;
- **trazodona**, medicamento utilizado para tratar la depresión.

Toma de Copiktra con alimentos y bebidas

Debe evitarse el zumo de pomelo, ya que puede afectar al funcionamiento de Copiktra.

Embarazo

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Debe realizar una prueba del embarazo antes de tomar Copiktra.

Debe evitar el uso de Copiktra durante el embarazo.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Copiktra, informe a su médico lo antes posible.

Lactancia

No se sabe si Copiktra se excreta en la leche materna. No debe dar el pecho durante el tratamiento con Copiktra ni durante al menos un mes después de la última dosis.

Anticoncepción

Utilice un método anticonceptivo eficaz que incluya dos métodos anticonceptivos fiables, durante el tratamiento y durante al menos un mes después de la última dosis de Copiktra.

Píldoras anticonceptivas

No se sabe si Copiktra reduce la eficacia de la píldora anticonceptiva. Si está tomando la píldora anticonceptiva mientras recibe un tratamiento con Copiktra, también debe utilizar un método anticonceptivo de barrera (como el preservativo). Consulte a su médico.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Copiktra afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo tomar Copiktra

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada de Copiktra es de 25 mg por vía oral dos veces al día. No obstante, su médico puede cambiar su dosis de Copiktra o pedirle que interrumpa el tratamiento con Copiktra si experimenta ciertos efectos adversos. No cambie la dosis ni deje de tomar Copiktra sin consultar antes con su médico.

Trague las cápsulas de Copiktra enteras.

No parta, triture ni mastique las cápsulas. Puede tomar Copiktra con comida o entre comidas. Informe a su médico o cuidador si tiene problemas para tragar las cápsulas.

Si toma más Copiktra del que debe

Si toma demasiado Copiktra, llame inmediatamente a su médico o farmacéutico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano. Lleve consigo el medicamento y este prospecto para poder describir fácilmente lo que ha tomado.

Si olvidó tomar Copiktra

Procure no omitir ninguna dosis de Copiktra. Si omite una dosis de Copiktra y han transcurrido menos de 6 horas desde la hora prevista para la dosis omitida, tome la dosis omitida inmediatamente. A

continuación, tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si omite una dosis de Copiktra y han transcurrido más de 6 horas desde la hora prevista para la dosis omitida, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar una cápsula olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Copiktra

No deje de tomar este medicamento a menos que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos podrían ser graves.

Busque ayuda médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- Fiebre, escalofríos u otros signos de infección;
- Nuevos síntomas de diarrea o empeoramiento de los existentes, deposiciones con presencia de moco o sangre o dolor abdominal (zona del estómago) agudo;
- Nuevos síntomas de erupción cutánea o empeoramiento de los existentes u otras reacciones cutáneas entre las que se incluyen:
 - lesiones dolorosas o úlceras en la piel, los labios o la boca;
 - erupción grave con ampollas o descamación de la piel;
 - erupción con prurito y/o fiebre;
- Nuevos síntomas de tos o dificultad respiratoria o empeoramiento de los existentes.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Infecciones de las vías respiratorias bajas y altas, infección pulmonar (neumonía);
- Disminución del número de glóbulos blancos (neutropenia);
- Disminución del número de glóbulos rojos (anemia);
- Disminución del número de células que ayudan a coagular la sangre (trombocitopenia);
- Pérdida de apetito;
- Dolor de cabeza;
- Falta de aliento (disnea);
- Tos;
- Inflamación de los intestinos (colitis), diarrea (deposiciones acuosas, sueltas o blandas), vómito, náuseas, dolor de estómago;
- Dificultad para evacuar (estreñimiento);
- Erupción cutánea, en ocasiones con ampollas;
- Dolor en los músculos y huesos (dolor musculoesquelético) y en las articulaciones (artralgia);
- Fiebre;
- Sensación de cansancio o debilidad;
- Aumento del nivel de una proteína específica en la sangre que mide la función del páncreas;
- Aumento de los niveles de las enzimas hepáticas observado en análisis de sangre.

Frecuentes: pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas

- Infección que puede extenderse a órganos vitales y causar que estos no funcionen adecuadamente (septicemia);
- Inflamación de los pulmones (neumonitis, caracterizada por tos y dificultad respiratoria).

Poco frecuentes: pueden afectar a 1 de cada 100 personas

- Descamación de la piel grave y posiblemente mortal, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, erupción medicamentosa con aumento del número de glóbulos blancos (eosinofilia) y síntomas que afectan a todo el organismo.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Copiktra

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Copiktra

- El principio activo es duvelisib. Cada cápsula dura contiene 15 mg o 25 mg de duvelisib (como monohidrato).
- Los demás componentes son:
 Contenido de la cápsula: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.
 Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E 171) y óxido de hierro rojo (E 172).
 Tinta negra de impresión: goma laca, óxido de hierro negro (E 172), propilenglicol e hidróxido de amonio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Copiktra 15 mg cápsulas duras

- Cápsula opaca de color rosa con la inscripción en tinta negra «duv 15 mg» en el cuerpo de la cápsula.
- Tamaño del envase: caja de 28 días que contiene 56 cápsulas (2 blísteres con 28 cápsulas cada uno).

Copiktra 25 mg cápsulas duras

- Cápsula opaca con cuerpo de color blanco a blanquecino y con tapa naranja, con la inscripción en tinta negra «duv 25 mg» en el cuerpo de la cápsula.
- Tamaño del envase: caja de 28 días que contiene 56 cápsulas (2 blísteres con 28 cápsulas cada uno).

Titular de la autorización de comercialización

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanda

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.