

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

- ▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Copiktra 15 mg harde kapsler
Copiktra 25 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Copiktra 15 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 15 mg duvelisib (som monohydrat)

Copiktra 25 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 25 mg duvelisib (som monohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Copiktra 15 mg harde kapsler

Opake, rosa, størrelse 2, harde gelatinkapsler merket «duv 15 mg» i svart blekk. Dimensjoner: ca. 18 mm x 6 mm (lengde og diameter)

Copiktra 25 mg harde kapsler

Opake hvite til off-white og oransje, størrelse 2, harde gelatinkapsler merket «duv 25 mg» i svart blekk. Dimensjoner: ca. 18 mm x 6 mm (lengde og diameter).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Copiktra monoterapi er indikert for behandlingen av voksne pasienter med:

- Residiverende eller refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst to tidligere behandlinger (se pkt. 4.4 og 5.1).
- Follikulært lymfom (FL) som er refraktært mot minst to tidligere systemiske behandlinger.(se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Copiktra bør gjennomføres av en lege med erfaring innen bruken av antineoplastiske legemidler.

Dosering

Anbefalt dose er 25 mg duvelisib to ganger daglig. En syklus består av 28 dager. Behandlingen bør fortsette til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Forsinkede eller glemte doser

Pasienter bør informeres om at hvis en dose blir forsinket med mindre enn 6 timer, bør den glemte dosen tas med én gang, og neste dose skal tas som vanlig. Hvis en dose blir forsinket mer enn 6 timer, bør pasientene rådes til å vente og ta neste dose til vanlig tid.

Dosejustering for samtidig bruk av CYP3A4-hemmere

Copiktra-dosen bør reduseres til 15 mg to ganger daglig når den administreres samtidig med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol) [se pkt. 4.5]. Ingen dosejustering er nødvendig når det gis samtidig med moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. flukonazol), men potensielle bivirkninger av duvelisib bør overvåkes nøye.

Dosejustering for bivirkninger

Toksisiteter bør håndteres i henhold til Tabell 1 med dosereduksjon, behandlingspause eller seponering av Copiktra.

Tabell 1: Copiktra dosejusteringer og toksisitetshåndtering

Toksisitet	Bivirkningsgrad	Anbefalt håndtering
Ikke-hematologiske bivirkninger		
Infeksjoner	Grad 3 eller høyere infeksjon	- Hold tilbake Copiktra inntil infeksjonen er borte - Gjenoppta på samme eller redusert dose (25 mg eller 15 mg to ganger daglig)
	Klinisk CMV-infeksjon eller viremi (positiv PCR eller antigen-test)	- Hold tilbake Copiktra inntil infeksjonen er borte - Gjenoppta på samme eller redusert dose (25 mg eller 15 mg to ganger daglig) - Hvis Copiktra gjenopptas, skal pasienter overvåkes for reaktivering av CMV (ved PCR eller antigen-test) minst månedlig. I de kliniske studiene iNHL, FL (IPI-145-06) og CLL/SLL (IPI-145-07) er utfallet av å starte med samme dose eller reduksjon sammenlignbart
	PJP	- Ved mistanke om PJP, hold tilbake Copiktra inntil evaluert - Ved bekreftet PJP skal Copiktra seponeres
Ikke-infeksiøs diaré eller kolitt	Mild/moderat diaré (Grad 1-2, opptil 6 avføringer per dag over baseline) og responsiv til anti-diaré-midler,	- Ingen endring i dose - Start støttebehandling med anti-diaré midler etter behov - Overvåk minst ukentlig til det er opphørt
	ELLER	
	Asymptomatisk (Grad 1) kolitt	
	Mild/moderat diaré (Grad 1-2, opptil 6 avføringer per dag over baseline) og ikke	- Hold tilbake Copiktra inntil det er opphørt - Start støttebehandling med enteriskvirkende steroider (f.eks. Budesonid)

Tabell 1: Copiktra dosejusteringer og toksisitetshåndtering

Toksisitet	Bivirkningsgrad	Anbefalt håndtering
	responsiv til anti-diaré-midler	• Overvåk minst ukentlig til det er løst • Gjenoppta ved redusert dose (15 mg to ganger daglig)
	Magesmerter, avføring med slim eller blod, endring i tarmvaner, tegn i bukhinnen, ELLER Alvorlig diaré (grad 3, > 6 avføringer per dag over baselinen)	• Hold tilbake Copiktra inntil det er løst • Start støttebehandling med enteriskvirkende steroider (f.eks. Budesonid) eller systemiske steroider • Overvåk minst ukentlig til det er løst • Gjenoppta ved redusert dose (15 mg to ganger daglig) • Ved tilbakevendende grad 3 diaré eller tilbakevendende kolitt av hvilken som helst grad skal Copiktra seponeres
	Livstruende	• Seponér Copiktra
Kutane reaksjoner	Grad 1-2	• Ingen endring i dose • Start støttebehandling med mykningsmidler, antihistaminer (mot pruritus) eller topiske steroider • Overvåk nøye
	Grad 3	• Hold tilbake Copiktra inntil det er løst • Gjennomgå alle samtidige medisiner og seponér medisiner som potensielt kan bidra til hendelsen • Start støttebehandling med steroider (topisk eller systemisk) og antihistaminer mot pruritus • Overvåk minst ukentlig til det er løst • Gjenoppta ved redusert dose (15 mg to ganger daglig) • Hvis alvorlige kutane reaksjoner ikke forbedres, hvis de forverres eller gjenoppstår, seponér Copiktra
	Livstruende	• Seponér Copiktra
	SJS, TEN, DRESS (enhver grad)	• Seponér Copiktra for enhver grad
Pneumonitt uten mistenkt infektøs årsak	Moderat (Grad 2) symptomatisk pneumonitt	• Hold tilbake Copiktra • Behandle med systemisk steroidbehandling • Hvis pneumonitt forbedres til grad 0 eller 1, kan Copiktra gjenopptas ved redusert dose (15 mg to ganger daglig) • Hvis ikke-infektøs pneumonitt kommer tilbake eller pasienten er non-responsiv til steroidbehandling, seponér Copiktra
	Alvorlig (Grad 3) eller livstruende pneumonitt	• Seponér Copiktra • Behandle med systemisk steroidbehandling
ALAT/ASAT-stigning	3 til 5 × øvre normalgrense (ULN) (Grad 2)	• Oppretthold Copiktra-dosen • Overvåk minst ukentlig til retur til < 3 × ULN
	> 5 til 20 × ULN (Grad 3)	• Hold tilbake Copiktra og overvåk minst ukentlig til retur til < 3 × ULN • Gjenoppta Copiktra med samme dose (25 mg to ganger daglig) ved første tilfelle eller med

Tabell 1: Copiktra dosejusteringer og toksisitetshåndtering

Toksisitet	Bivirkningsgrad	Anbefalt håndtering
		redusert dose (15 mg to ganger daglig) ved påfølgende tilfeller
	> 20 × ULN (Grad 4)	• Seponér Copiktra
Hematologiske bivirkninger		
Nøytropeni	Absolutt nøytrofilitall (ANC) 0,5 til $1,0 \times 10^9$ /l	• Oppretthold Copiktra-dosen • Overvåk ANC minst ukentlig
	ANC mindre enn $0,5 \times 10^9$ /l	• Hold tilbake Copiktra. • Overvåk ANC til $> 0,5 \times 10^9$ /l • Gjenoppta Copiktra med samme dose (25 mg to ganger daglig) ved første tilfelle eller med redusert dose (15 mg to ganger daglig) ved påfølgende tilfeller
Trombocytopeni	Blodplatetall 25 til $< 50 \times 10^9$ /l (Grad 3) med Grad 1 blødning	• Ingen endring i dose • Overvåk blodplatetall minst ukentlig
	Blodplatetall 25 til $< 50 \times 10^9$ /l (Grad 3) med Grad 2 blødning eller blodplatetall $< 25 \times 10^9$ /l (Grad 4)	• Hold tilbake Copiktra • Blodplatetall til $\geq 25 \times 10^9$ /l og slutt på blødning (hvis aktuelt) • Gjenoppta Copiktra med samme dose (25 mg to ganger daglig) ved første tilfelle eller med redusert dose (15 mg to ganger daglig) ved påfølgende tilfeller

Forkortelser: ALT = alanin aminotransferase; ANC = absolute neutrophil count; AST = aspartat aminotransferase; CMV = cytomegalovirus; DRESS = drug reaction with eosinophilia and systemic systems; PCR = polymerase chain reaction; PJP = *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; SJS = Stevens-Johnson syndrome; TEN = toxic epidermal necrolysis; ULN = upper limit of normal

Merk: Doser som er holdt tilbake i > 42 dager grunnet behandlingsrelatert toksisitet vil resultere i permanent seponering fra behandling

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Ingen spesifikk dosejustering er nødvendig for eldre pasienter (i alderen ≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild og moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen data er tilgjengelig for alvorlig nedsatt nyrefunksjon og i slutfasen med eller uten dialyse, (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av startdosen er nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon Child-Pugh-klasse A, B og C (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt for duvelisib hos barn i alder opp til 18 år er ikke fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Det er ingen relevant bruk av duvelisib i den pediatrike populasjonen for CLL og FL.

Administrasjonsmåte

Copiktra er til oral bruk og kan tas med eller uten mat. Kapslene skal svelges hele. Pasienter bør rådes til å ikke åpne, bryte eller tygge kapslene.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Sikkerhet og effekt av duvelisib etter tidligere bruk av idelalisib er ikke fastslått.

Infeksjoner

Alvorlige, inkludert dødelige, infeksjoner har forekommet hos pasienter som får duvelisib. De vanligste alvorlige infeksjonene var pneumoni, sepsis og infeksjoner i nedre luftveier. Median tid til start av infeksjon av enhver grad var 3 måneder, og 75 % av tilfellene oppsto innen 6 måneder (se pkt. 4.8).

Eventuelle infeksjoner bør behandles før duvelisib startes. Pasienter bør overvåkes for infeksjon, inkludert respiratoriske tegn og symptomer, under hele behandlingen. Pasienter bør rådes til å rapportere om nye eller forverrede infeksjoner umiddelbart (se tabell 1 for behandling).

Alvorlig, inkludert dødelig, PJP-pneumoni oppsto hos pasienter som tok duvelisib. Derfor bør profylakse for PJP administreres til alle pasienter (se tabell 1). CMV-reaktivering/infeksjon oppsto hos pasienter som tok duvelisib. Forebyggende antivirale midler bør vurderes under behandlingen for å forhindre CMV-infeksjon inkludert CMV-reaktivering (se tabell 1).

Anbefalt profylakse

Eventuelle infeksjoner bør behandles før initiering av duvelisib. Pasienter bør overvåkes for infeksjon, inkludert respiratoriske tegn og symptomer, under hele behandlingen. Pasienter bør rådes til å rapportere om nye eller forverrede infeksjoner umiddelbart (se tabell 1 for behandling).

Profylakse for PJP bør gis under behandling med duvelisib. Etter at duvelisib-behandlingen er fullført, bør PJP-profylakse fortsettes til det absolutte CD4+T-celletallet er større enn 200 celler/mikroliter.

Duvelisib bør holdes tilbake hos pasienter med mistanke om PJP av en hvilken som helst grad og seponeres dersom PJP bekreftes.

Profylaktiske antivirale midler bør vurderes under behandling med duvelisib for å forhindre CMV-infeksjon inkludert CMV-reaktivering.

Diaré eller kolitt

Alvorlig, inkludert dødelig, diaré eller kolitt oppsto hos pasienter som fikk duvelisib. Median tid til utbrudd av enhver grad av diaré eller kolitt var 4 måneder, og 75 % av tilfellene oppsto innen 8 måneder. Median hendelsesvarighet var 0,5 måneder. Pasienter bør rådes til å rapportere om ny eller forverret diaré (se tabell 1 for behandling) (se pkt. 4.8).

Kutane reaksjoner

Alvorlige, inkludert dødelige, kutane reaksjoner oppsto hos pasienter som fikk duvelisib. Dødelige tilfeller inkluderte legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Median tid til utbrudd av en hvilken som helst grad av kutanreaksjon var 3 måneder, med en median hendelsesvarighet på 1 måned (se pkt.4.8).

Fremviste symptomer for de alvorlige kutane hendelsene ble primært beskrevet som kløende, erytematøs eller makulopapulær. Mindre vanlige fremviste symptomer inkluderer eksantem, avskalling, erythroderma, hudeksfoliering, keratinocyttnekrose og papulært utslett. Pasienter bør rådes

til å rapportere om nye eller forverrede kutane reaksjoner (se tabell 1 for behandling). Alle samtidige legemidler bør gjennomgå og legemidler som potensielt kan bidra til hendelsen bør seponeres.

Pneumonitt

Alvorlig, inkludert dødelig, pneumonitt uten en tilsynelatende infektuøs årsak oppsto hos pasienter som fikk duvelisib. Median tid til utbrudd av en hvilken som helst grad av lungebetennelse var 4 måneder, og 75 % av tilfellene oppstod innen 9 måneder (se pkt. 4.8). Median hendelsesvarighet var 1 måned, og 75 % av tilfellene løste seg innen to måneder (se Tabell 1 for behandling).

Levertoksisitet

Grad 3 og 4 ALT og/eller AST-stigning utviklet seg i pasienter som fikk duvelisib. To prosent av pasientene hadde både ALAT eller AST høyere enn 3 x ULN og total bilirubin høyere enn 2 x ULN. Mediantiden til en hvilken som helst grad av transaminasestigning var 2 måneder med en median hendelsesvarighet på 1 måned. Leverfunksjonen bør overvåkes under behandling med duvelisib, spesielt de første tre månedene av behandlingen på en månedlig basis. Denne retningslinjen gjelder for pasienter som kun har ALAT- og AST-stigning.

Nøytropeni

Grad 3 eller 4 nøytropeni oppsto hos pasienter som fikk duvelisib. Mediantid til grad ≥ 3 nøytropeni var 2 måneder, og 75 % av tilfellene oppsto innen 4 måneder. Nøytrofiltall bør monitoreres minst hver 2. uke de første 2 månedene av duvelisib.

CYP3A4-induktorer

Duvelisib-eksponering kan reduseres ved samtidig administrasjon med sterke CYP3A-induktorer. Siden en reduksjon i plasmakonsentrasjonen av duvelisib kan føre til redusert effekt, bør samtidig administrasjon av duvelisib og sterke CYP3A-induktorer unngås (se pkt. 4.5).

CYP3A-substrater

Duvelisib og dets viktigste metabolitt, IPI-656, er sterke CYP3A4-hemmere. Dermed har duvelisib potensial til å samhandle med legemidler som metaboliseres av CYP3A, noe som kan føre til økte serumkonsentrasjoner av det andre produktet (se pkt. 4.5). Når duvelisib administreres sammen med andre legemidler, må preparatomtalen (SmPC) for det andre legemidlet konsulteres for anbefalinger om samtidig administrasjon med CYP3A4-hemmere. Samtidig behandling med duvelisib og sensitive CYP3A-substrater bør unngås, og alternative legemidler som er mindre følsomme for CYP3A4-hemming, bør brukes hvis mulig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til duvelisib

Sterke og moderate CYP3A4-induktorer

Samtidig administrasjon av 600 mg rifampin, en sterk CYP3A-induktor, en gang daglig i 7 dager med en enkelt oral 25 mg duvelisib-dose hos friske voksne (N = 13) reduserte $C_{\max}$ for duvelisib med 66 % og AUC med 82 %. Samtidig administrasjon med en sterk CYP3A-induktor reduserer duvelisib-området under kurven (AUC) (se pkt. 5.2), noe som kan redusere duvelisib-effekten. Samtidig administrasjon av duvelisib og sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. Apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin, rifampin, johannesurt) bør unngås.

Samtidig administrasjon av 200 mg etravirin to ganger daglig, en moderat CYP3A-induktor, i 10 dager med en enkelt oral 25 mg duvelisib-dose hos friske voksne (N = 20) reduserte $C_{\max}$ for duvelisib med 16 % og AUC med 35 %. Samtidig administrasjon av duvelisib og moderate CYP3A-induktorer reduserer AUC for duvelisib til mindre enn 1,5 ganger, og dosereduksjon anbefales ikke. Eksempler

på moderate CYP3A4-induktorer er bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidon. Hvis en moderat CYP3A4-induktor må brukes, bør pasienten overvåkes nøye for potensiell mangel på effekt. Eksempler: bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidon.

Sterke og moderate CYP3A4-hemmere

Samtidig administrasjon av en sterk CYP3A4-hemmer ketokonazol (ved 200 mg to ganger daglig (BID) i 5 dager), med en enkelt oral dose på 10 mg duvelisib hos friske voksne (n = 16) økte C_{max} for duvelisib 1,7 ganger og AUC fire ganger. På grunn av tidsavhengig autoinhibisjon av CYP3A4, er mottageligheten til duvelisib for moderate og sterke CYP3A4-hemmere redusert i steady-state. Basert på fysiologisk basert farmakokinetisk (PBPK) modellering og simulering, er økningen i eksponering for duvelisib estimert til å være 1,6 ganger ved steady state hos kreftpasienter samtidig som det brukes sammen med sterke CYP3A4-hemmere som ketokonazol og itraconazol.

Duvelisib-dosen bør reduseres til 15 mg to ganger daglig når den administreres sammen med en sterk CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.2) (f.eks. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, klaritromycin, telitromycin, itraconazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol og posakonazol og grapefruktjuice).

PBPK-modellering og -simulering estimerte ingen klinisk signifikant effekt på duvelisib-eksponeringer fra samtidig brukte moderate CYP3A4-hemmere. Dosereduksjon av duvelisib er ikke nødvendig når det administreres samtidig med moderate CYP3A4-hemmere (se pkt.4.2) (f.eks. aprepitant, ciprofloksacin, conivaptan, crizotinib, ciklosporine, diltiazem, dronedaron, erytromycin, flukonazol, fluvoksamin, imatinib, tofisopam, verapamil)

Effekt av duvelisib på farmakokinetikken til andre legemidler

CYP3A4-substrater

Samtidig administrasjon av flere doser duvelisib 25 mg to ganger daglig i 5 dager med enkelt oral 2 mg midazolam, et sensitivt CYP3A4-substrat, hos friske voksne (N = 14), økte i AUC for midazolam 4,3 ganger og C_{max} 2,2 ganger. PBPK-simuleringer hos kreftpasienter under steady state-forhold har vist at C_{max} og AUC for midazolam vil øke henholdsvis omkring 2,5 ganger og ≥ 5 ganger. Samtidig administrasjon av midazolam og duvelisib bør unngås.

Duvelisib og dets viktigste metabolitt IPI-656, er sterke CYP3A4-hemmere. Dosereduksjon av CYP3A4-substratet bør vurderes ved samtidig administrasjon med duvelisib, spesielt for legemidler med smal terapeutisk indeks. Pasienter bør overvåkes for tegn på toksisitet av det samtidig administrerte sensitive CYP3A-substratet. Eksempler på følsomme substrater inkluderer: alfentanil, avanafil, buspiron, conivaptan, darifenacin, darunavir, ebastin, everolimus, ibrutinib, lomitapid, lovastatin, midazolam, naloksegol, nisoldipin, saquinavir, simvastatin, sirolimus, tacrolamus, tipacolazus, tipacrolan dasatinib, dronedaron, eletriptan, eplerenon, felodipin, indinavir, lurasidon, maraviroc, quetiapin, sildenafil, tikagrelor, tolvaptan. Eksempler på moderat følsomme substrater inkluderer: alprazolam, aprepitant, atorvastatin, colchicine, eliglustat, pimozone, rilpivirin, rivaroxaban, tadalafil. Denne listen er ikke uttømmende og er kun ment som veiledning. Preparatomtalen for det andre produktet bør konsulteres for anbefalinger angående samtidig administrasjon med CYP3A4-hemmere (se pkt.4.4).

Hormonelle prevensjonsmidler

Det er ukjent om duvelisib reduserer effekten av hormonelle prevensjonsmidler. Derfor bør kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler rådes til å legge til en barrieremetode som en andre form for prevensjon (se pkt. 4.6).

Protonpumpehemmere

Analyse av populasjonsfarmakokinetikk (POPPK) har vist at protonpumpehemmere (PPI) ikke påvirker eksponeringen for COPIKTRA. PPI kan administreres samtidig med duvelisib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen data om bruk av duvelisib hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet ved klinisk relevant eksponering (se pkt. 5.3). Som en forholdsregel er det å foretrekke å unngå bruk av Copiktra under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om duvelisib og dets metabolitter skilles ut i morsmelk. En risiko for det ammede barnet kan ikke utelukkes. Amming bør avbrytes under behandling med Copiktra og i minst 1 måned etter siste dose.

Fertilitet

Ingen humane data om effekten av duvelisib på fertilitet er tilgjengelige. Hos rotter, men ikke hos aper, ble det observert effekter på testikler.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Copiktra har ingen eller ubetydelig innflytelse på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene (forekomst $\geq 20\%$) er diaré eller kolitt, nøytropeni, utslett, utmattelse, feber, hoste, kvalme, øvre luftveisinfeksjon, pneumoni, muskel- og skjelettsmerter og anemi.

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene er pneumoni, kolitt og diaré.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert ved behandling med duvelisib er oppført etter organsystemklasse og hyppighet i Tabell 2. (svært vanlige: $\geq 1/10$, vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$, sjeldne: $\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$, svært sjeldne: $< 1/10\,000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger rapportert hos pasienter med hematologiske maligniteter som fikk duvelisib (N = 442)

Organklasser / foretrukket begrep eller bivirkning	Alle grader	Grad 3 eller mer
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Infeksjon i nedre luftveier ¹	Svært vanlige	Vanlige
Sepsis	Vanlige	Vanlige
Infeksjon i øvre luftveier ¹	Svært vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Nøytropeni ¹	Svært vanlige	Svært vanlige
Anemi ¹	Svært vanlige	Svært vanlige
Trombocytopeni ¹	Svært vanlige	Svært vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Nedsatt appetitt	Svært vanlige	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer		
Hodepine ¹	Svært vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		

Organklasser / foretrukket begrep eller bivirkning	Alle grader	Grad 3 eller mer
Dyspne ¹	Svært vanlige	Vanlige
Pneumoni ²	Vanlige	Vanlige
Hoste ¹	Svært vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer		
Diaré/Kolitt ³	Svært vanlige	Svært vanlige
Kvalme ¹	Svært vanlige	Mindre vanlige
Oppkast	Svært vanlige	Vanlige
Magesmerter ¹	Svært vanlige	Vanlige
Forstoppelse	Svært vanlige	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer		
Utslett ⁴	Svært vanlige	Vanlige
Pruritus ¹	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Muskel- og skjelettsmerter ¹	Svært vanlige	Vanlige
Artralgi	Svært vanlige	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Pyreksi	Svært vanlige	Vanlige
Utmattelse ¹	Svært vanlige	Vanlige
Undersøkelser		
Lipaseøkning	Vanlige	Vanlige
Transaminaseøkning ⁵	Svært vanlige	Vanlige

¹ Gruppert betegnelse for reaksjoner med flere foretrukne begreper

² Pneumoni inkluderer de foretrukne begrepene: pneumoni, interstitiell lungesykdom, lungeinfiltrasjon

³ Diaré eller kolitt inkluderer de foretrukne begrepene: kolitt, enterokolitt, mikroskopisk kolitt, ulcerøs kolitt, diaré, blødende diaré

⁴ Utslett inkluderer de foretrukne begrepene: dermatitt (inkludert allergisk, eksfolierende, perivaskulær), erytem (inkludert multifforme), utslett (inkludert eksfolierende, erytematøst, follikulært, generalisert, makulært og papulært, prurittisk, pustulært), toksisk epidermal nekrolyse og toksisk hudutbrudd, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, legemiddelutbrudd, Stevens-Johnsons syndrom.

⁵ Transaminaseøkning inkluderer de foretrukne begrepene: økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økte transaminaser, hypertransaminasemi, hepatocellulær skade, levertoksisitet

Merk: Doser som er holdt tilbake i > 42 dager grunnet behandlingsrelatert toksisitet vil resultere i permanent seponering av behandlingen

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

De vanligste alvorlige infeksjonene var pneumoni, sepsis og infeksjoner i nedre luftveier. Median tid til infeksjon var 3 måneder (område: 1 dag til 32 måneder), der 75 % av tilfellene oppsto innen 6 måneder. Infeksjoner bør behandles før oppstart av duvelisib. Pasienter bør rådes til å rapportere om nye eller forverrede tegn og symptomer på infeksjon.

For behandling av infeksjoner, se pkt. 4.2 (Tabell 1) og 4.4.

Diaré og kolitt

Median tid til debut av diaré eller kolitt av enhver grad var 4 måneder (område: 1 dag til 33 måneder), og 75 % av tilfellene oppsto innen 8 måneder. Median hendelsesvarighet var 0,5 måneder (område: 1 dag til 29 måneder; 75. persentil: 1 måned). Pasienter bør rådes til å rapportere om ny eller forverret diaré.

Ikke-infeksiøs pneumonitt

Median tid til debut av en hvilken som helst grad av lungebetennelse var 4 måneder (område: 9 dager til 27 måneder), der 75 % av tilfellene oppsto innen 9 måneder. Median hendelsesvarighet var 1 måned, og 75 % av tilfellene løste seg innen to måneder.

Duvelisib bør holdes tilbake hos pasienter som har nye eller progressive pulmonære tegn og symptomer som hoste, dyspné, hypoksi, interstitiell infiltrasjon ved en radiologisk undersøkelse, eller en nedgang på mer enn 5 % i oksygenmetning og det bør evalueres for etiologi. Hvis pneumonien er infeksøs kan pasienter gjenoppta duvelisib ved tidligere dose når infeksjonen og pulmonære tegn og symptomer er løst.

Alvorlige kutane reaksjoner

Median tid til utbrudd av en hvilken som helst grad av kutanreaksjon var 3 måneder (område: 1 dag til 29 måneder, 75. persentil: 6 måneder), med en median hendelsesvarighet på 1 måned (område: 1 dag til 37 måneder, 75. persentil: 2 måneder). Alvorlige kutane reaksjoner inkluderer utslett, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrose (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Hvis overdose oppstår, må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8). Ved overdosering bør det gis generelle støttende tiltak og behandlinger. Pasienten bør overvåkes for tegn og symptomer, laboratorieparametere og vitale tegn.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, fosfatidylinositol-3-kinasehemmere (PI3K), ATC-kode: L01EM04

Virkningsmekanisme

Duvelisib er en dobbelt-hemmer av fosfatidylinositol 3-kinase p110 δ (PI3K- δ) og PI3K- γ . PI3K- δ -inhibering reduserer direkte spredning og overlevelse av ondartede B-cellelinjer og primære CLL-tumorceller, mens PI3K- γ -inhibering reduserer aktiviteten til CD4+T-celler og makrofager i svulstens mikromiljø for å støtte de ondartede B-cellene. Ved 25 mg to ganger daglig kan det hende at plasmanivåene av duvelisib ikke er høye nok til å forårsake vedvarende hemming av PI3K- γ , og bidraget fra PI3K- γ -hemming til effekten kan være begrenset.

Kardioelektrofysiologi

Effekten av flere doser av duvelisib 25 og 75 mg to ganger daglig på det korrigerte QT-intervallet (QTc) ble evaluert hos pasienter med tidligere behandlede hematologiske maligniteter. Det ble ikke observert økninger på > 20 ms i QTc-intervallet.

Klinisk effekt ved tilbakevendende eller refraktær KLL/SLL

IPI-145-07

En randomisert, multisenter, åpen studie (studie IPI-145-07) sammenlignet duvelisib versus ofatumumab hos 319 voksne pasienter med KLL (N = 312) eller SLL (N = 7) etter minst én tidligere behandling. Pasienter var ikke passende for behandling med et purinbasert analogt regime (i henhold til retningslinjene til National Comprehensive Cancer Network eller European Society for Medical Oncology), inkludert tilbakefall $\leq$ 36 måneder fra et purinbasert kjemoimmunoterapiregime eller

tilbakefall ≤ 24 måneder fra et purinbasert monoterapiregime. Pasienter som fikk tidligere BTK- eller PI3K-hemmere ble ekskludert fra studien. Ingen av pasientene som ble registrert fikk tidligere BCL-2-hemmerbehandling.

Studien randomiserte pasienter i forholdet 1:1 til å motta enten duvelisib 25 mg to ganger daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet eller ofatumumab i 7 sykluser. Ofatumumab ble administrert intravenøst i en startdose på 300 mg, etterfulgt en uke senere med 2000 mg én gang ukentlig i 7 doser, og deretter 2000 mg én gang hver 4. uke i 4 ekstra doser. Behandling med ofatumumab utover 7 sykluser var ikke tillatt, og ingen pasienter fikk mer enn 7 sykluser ofatumumab.

I den totale studiepopulasjonen, (160 randomisert til duvelisib, 159 til ofatumumab), var median pasientalder 69 år (område: 39 til 90 år) der 68 % av pasientene over 65 år, 60 % var menn, og 92 % hadde en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-ytelsesstatus på 0 eller 1. 61 % av pasientene hadde Rai-stadium på $\geq I$, og 39 % hadde Binet-stadium $\geq B$. Andelen pasienter med umutert IGHV (Ig tung kjede V-111) var 71 %. Trettiåtte prosent (38 %) fikk en tidligere behandlingslinje, og 62 % fikk 2 eller flere tidligere linjer. Nittifire prosent (94 %) av pasientene fikk tidligere alkylatorbehandling, hvorav 38 % av pasientene fikk tidligere bendamustinbehandling; 80 % av pasientene fikk tidligere rituximab-behandling. 60 % i duvelisib-armen og 71 % i ofatumumab-armen hadde tidligere purinalogbehandling (men var ikke refraktære etter IwCLLs definisjon). Ved baseline hadde 46 % av pasientene minst én tumor ≥ 5 cm, 24 % av pasientene hadde en dokumentert 17p-sletting, 32 % av pasientene hadde en dokumentert 17p-sletting og/eller TP53-mutasjon, og 23 % hadde en dokumentert 11q-sletting. Mediantiden fra første diagnose var 7 år (område: 0,3 til 34,7 år). Median tid fra siste tilbakefall / refraktær diagnose var 2,4 måneder (område: 0,2 til 80,2 måneder). Mediantiden fra siste systemiske behandling var 19,5 måneder (område: 0,5 til 148,8 måneder).

Under randomisert behandling var median varighet av eksponering for duvelisib 12 måneder (område: 0,2 til 37), der 72 % av pasientene fikk duvelisib i minst 6 måneder og 49 % fikk duvelisib i minst 12 måneder. Median varighet av eksponering for ofatumumab var 5 måneder (område: $<0,1$ til 6).

Godkjenningen av Copiktra er basert på effekt- og sikkerhetsanalyse av pasienter med minst to tidligere behandlingslinjer, der nytte:risiko-forholdet syntes større i denne populasjonen som hadde vært tyngre forhåndsbehandlet sammenlignet med den totale studiepopulasjonen.

I denne undergruppen av pasienter med minst to tidligere behandlingslinjer (95 randomisert til duvelisib, 101 til ofatumumab), var median pasientalder 69 år (område: 40 til 90 år) der 70 % av pasientene var over 65 år, 59 % var menn, og 88 % hadde en ECOG-ytelsesstatus på 0 eller 1. 62 % av pasientene hadde Rai-stadium på $\geq I$, og 38 % hadde Binet-stadium $\geq B$. Andelen pasienter med umutert IGHV (Ig tung kjede V-111) var 69 %. Førtiseks prosent (46 %) fikk to tidligere behandlingslinjer, og 54 % fikk 3 eller flere tidligere linjer. Nittiseks prosent (96 %) av pasientene fikk tidligere alkylatorbehandling, mens 51 % av pasientene fikk tidligere bendamustinbehandling; 86 % av pasientene fikk tidligere behandling med rituximab. 70 % i duvelisib-armen og 77 % i ofatumumab-armen hadde tidligere purinalog behandling (men var ikke refraktær etter definisjonen til IwCLL). Ved baseline hadde 52 % av pasientene minst én tumor ≥ 5 cm, 22 % av pasientene hadde en dokumentert 17p-sletting, 31 % av pasientene hadde en dokumentert 17p-sletting og/eller TP53-mutasjon, og 27 % av pasientene hadde en dokumentert 11q-sletting. Mediantiden fra første diagnose var 8 år (område: 0,9 til 34,7 år). Mediantiden fra siste tilbakefall / refraktær diagnose var 2,6 måneder (område: 0,2 til 69 måneder). Mediantiden fra siste systemiske behandling var 15,5 måneder (område: 0,5 til 107,2 måneder).

Under randomisert behandling var median varighet av eksponering for duvelisib 13 måneder (område: 0,2 til 37), der 80 % av pasientene fikk minst 6 måneder og 52 % fikk minst 12 måneder med duvelisib. Median varighet av eksponering for ofatumumab var 5 måneder (område: $<0,1$ til 6).

Effekten var basert på primærendepunktet progresjonsfri overlevelse (PFS) som vurdert av en uavhengig vurderingskomité (IRC). Pasienter i begge armer skulle få fortsatt oppfølging for sykdomsprogresjon etter seponering av randomisert behandling inntil initiering av påfølgende kreftbehandling. Andre effekttiltak inkluderte total responsrate. Effektpunktene for total

responsrate og total overlevelse ble utpekt som viktige sekundære effektendepunkter og skulle testes sekvensielt bare hvis det primære endepunktet for PFS var signifikant.

Resultatene er presentert i Tabell 3 og Figur 1 for undergruppen av pasienter med minst to tidligere behandlinger.

Tabell 3: Effekt ved KLL etter minst to tidligere behandlinger (IPI-145-07)

Utfall	Duvelisib N = 95	Ofatumumab N = 101
PFS per IRC		
Median PFS (95 % KI), måneder ^a	16,4 (12,0, 20,5)	9,1 (7,9, 10,7)
Hazard-rate (95 % KI), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,4 (0,27, 0,59)	
p-verdi	<0,0001	
Responsrate per IRC		
ORR, n (%) ^c (95 % KI)	75 (78,9) (70,7, 87,1)	39 (38,6) (29,1, 48,1)
FR, n (%)	0	0
DR, n (%)	75 (78,9)	39 (38,6)
p-value	< 0,0001	
Total overlevelse (OS) ^d		
Median OS (95 % KI), måneder ^a	45,2 (35,9, 59,7)	46,9, (33,3, 75,0)
Hazard-rate (95 % KI), ^b Duvelisib/ofatumumab p-verdi	1,1 (0,7, 1,6) 0.6065	

Forkortelser: KI = konfidensintervall; FR = fullstendig respons; IRC = Independent Review Committee; PFS = progression-free survival; DR = delvis respons

^a Kaplan-Meier-estimat

^b Stratified Cox proportional hazards model ved hjelp av randomiseringslag som brukt for randomisering

^c IWCLL eller reviderte IWG responskriterier, med modifikasjon for behandlingsrelatert lymfocytose

^d OS-analyse inkluderer data fra forsøkspersoner som fikk ofatumumab i studien og deretter fikk duvelisib i en utvidelsesstudie, basert på intent-to-treat-analyse. Forsøkspersoner i begge armer fikk fortsatt oppfølging for OS etter seponering av randomisert behandling, uavhengig av de påfølgende behandlinger som ble mottatt. OS er oppdatert i henhold til den endelige analysen, med alle forsøkspersonene ute av studien.

Tabell 4: Sammendrag av PFS og responsrater i behandling for undergrupper hos pasienter med minst 2 tidligere behandlinger – (IPI-145-07)

Utfall per IRC	Duvelisib	Ofatumumab
17p-sletting/TP53-mutasjon	N = 29	N = 30
Median PFS (95 % KI), måneder ^a	12,8 (8,9, 22,1)	8,7 (5,3, 12,6)
Hazard-rate (95 % KI), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,36 (0,18, 0,72)	
ORR, (95 % KI) ^c	72,4 (56,1, 88,7)	36,7 (19,4, 53,9)
Alder ≥ 65	N = 68	N = 69
Median PFS (95 % KI), måneder ^a	16,4 (10,4, 24,0)	9,2 (8,7, 10,8)
Hazard-rate (95 % KI), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,38 (0,24, 0,61)	
ORR, (95 % KI) ^c	77,9 (68,1, 87,8)	39,1 (27,6, 50,6)
Ikke-mutert IGHV	N = 65	N = 70
Median PFS (95 % KI), months ^a	17,4 (12,0, 24,0)	9,0 (7,3, 10,7)
Hazard-rate (95 % KI), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,27 (0,17, 0,45)	

Tabell 4: Sammendrag av PFS og responsrater i behandling for undergrupper hos pasienter med minst 2 tidligere behandlinger – (IPI-145-07)

Utfall per IRC	Duvelisib	Ofatumumab
ORR, (95 % KI) ^c	86,2 (77,8, 94,6)	40 (28,5, 51,5)

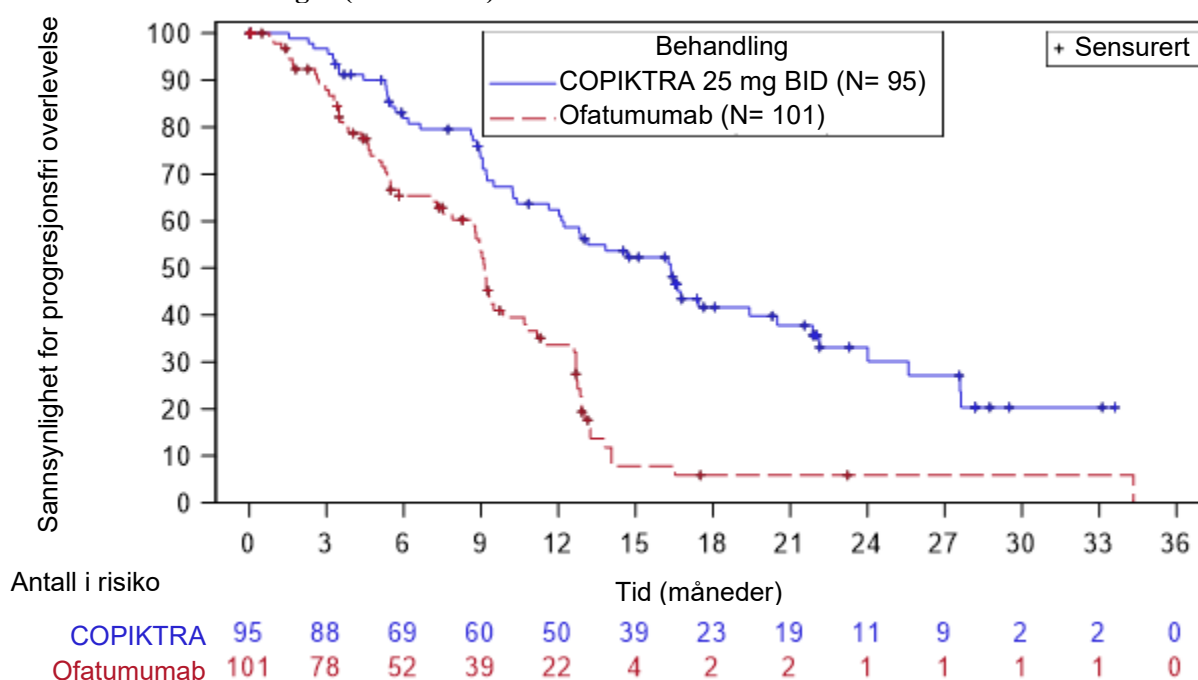
Forkortelser: KI = konfidensintervall; IRC = Independent Review Committee; PFS = progression-free survival

^a Kaplan-Meier-estimat

^b Cox proportional hazards model

^c IWCLL eller reviderte IWG responskriterier, med modifikasjon for behandlingsrelatert lymfocytose

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for PFS per IRC hos pasienter med minst 2 tidligere behandlinger (IPI-145-07)



Klinisk effekt ved residerende eller refraktært follikulært lymfom (FL)

IPI-145-06

Effekten av duvelisib hos pasienter med tidligere behandlet FL er basert på en enkeltarms multisenterstudie (Studie IPI-145-06). I denne studien ble duvelisib 25 mg gitt to ganger daglig til 129 pasienter med indolent B-celle non-Hodgkin lymfom (iNHL, inkludert: FL, n = 83; SLL, n = 28; og marginalsonelymfom [MZL], n = 18) som var refraktære mot rituximab og enten kjemoterapi eller radioimmunterapi. Refraktær sykdom ble definert som mindre enn delvis remisjon eller tilbakefall innen 6 måneder etter siste dose. Studien ekskluderte pasienter med grad 3b FL, storcelletransformasjon, tidligere allogent transplantasjon og tidligere eksponering for en PI3K-hemmer eller for en Brutons tyrosinkinasehemmer.

Medianalderen var 65 år (område: 30 til 90 år), der 50 % av pasientene over 65 år og 14 % av pasientene 75 år eller eldre, 68 % var menn, og 40 % fikk voluminøs sykdom vurdert ved baseline (mållesjon ≥ 5 cm). Pasientene hadde en median på 3 tidligere behandlingslinjer (område: 1 til 18), der 96 % var refraktære mot sin siste behandling og 77 % var refraktære mot 2 eller flere tidligere behandlingslinjer. Nittiåtte prosent (98 %) av pasientene var refraktære mot rituximab, og 91 % var refraktære mot et alkyleringsmiddel. De fleste pasienter (ca. 75 %) opplevde tidlig tilbakefall (ingen respons ved behandling eller progressiv sykdom (PD)

eller tid til neste behandling mindre enn 2 år) etter deres første behandlingsregime. Mediantiden fra første diagnose var 4,5 år (intervall 4 måneder til 27 år). De fleste pasienter (95 %) hadde en ECOG-ytelsesstatus på 0 eller 1.

Median varighet av eksponering for duvelisib var 7 måneder (område: 0,4 til 45,5), der 53 % av pasientene fikk duvelisib i minst 6 måneder og 26 % fikk duvelisib i minst 12 måneder.

Effekten var basert på primærendepunktet total responsrate. Sekundære endepunkter var progresjonsfri overlevelse, responsvarighet vurdert av en IRC og total overlevelse (Tabell 5).

Tabell 5: Effekt hos pasienter med minst to tidligere behandlinger, remitterende eller refraktær FL (IPI-145-06)

Endepunkt	
FL	N = 73
ORR, n (%) ^a	29 (40)
95 % KI	(31, 54)
FR, n (%)	0
DR, n (%)	29 (40)
Responsvarighet	
Område, måneder	0,0 ⁺ til 41,9
Median responsvarighet (95 % KI), måneder ^b	10,01 (6,3, NE)

Forkortelser: KI = konfidensintervall; FR = Fullstendig respons; IRC = Independent Review Committee ORR = overall response rate; DR = delvis respons

^a Per IRC i henhold til reviderte International Working Group-kriterier

^b Kaplan-Meier-estimat

⁺ Betegner sensurert observasjon

Eldre

Kliniske studier av duvelisib inkluderte 270 pasienter (61 %) som var 65 år og eldre og 104 (24 %) som var 75 år og eldre. Ingen store forskjeller i effekt eller sikkerhet ble observert mellom pasienter under 65 år og pasienter 65 år og eldre. Ingen spesifikk dosejustering er nødvendig for eldre pasienter (i alderen ≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å sende inn resultater fra studier med duvelisib for behandling av moden B-celle-maligniteter for alle undergrupper av den pediatrike populasjonen fra fødsel til under 18 år (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Duvelisib-eksponeringen økte på en dose-proporsjonal måte over et doseområde fra 8 mg til 75 mg (0,3 til 3 ganger anbefalt dose) etter en enkelt dose. Doseproporsjonalitet ble ikke fastslått etter flere doser.

Ved steady-state etter administrasjon av 25 mg av duvelisib to ganger daglig til pasienter, var geometrisk gjennomsnitt (CV %) maksimumkonsentrasjon ($C_{\max}$) 1,5 (64 %) mikrogram/ml og AUC var 7,9 (77 %) mikrogram•h/ml.

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten av 25 mg duvelisib etter en enkelt oral dose hos friske frivillige var 42 %. Median tid til maksimal konsentrasjon ($T_{\max}$) ble observert etter 1 til 2 timer hos pasienter.

Effekten av mat

Duvelisib kan gis uten hensyn til mat. Administrasjon av en enkelt dose duvelisib med et fettriikt måltid (fett utgjorde omtrent 50 % av det totale kaloriinnholdet i måltidet) reduserte $C_{\max}$ med ca. 37 % og reduserte AUC med ca. 6 %, i forhold til fastende tilstand.

Distribution

Proteinbinding av duvelisib er større enn 95 %. Gjennomsnittlig blod-til-plasma-forhold var 0,5. Det geometriske gjennomsnittet (CV%) tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state (V_{ss}/F) er 28,5 L (62 %).

Biotransformasjon

Duvelisib metaboliseres primært av cytokrom P450 CYP3A4. Hovedmetabolitten er IPI-656, som er farmakologisk inaktiv ved klinisk observerte eksponeringsnivåer.

Eliminasjon

Geometrisk gjennomsnittlig (CV %) tilsynelatende systemisk clearance ved steady-state er 4,2 l/time (56 %) hos pasienter med lymfom eller leukemi. Geometrisk gjennomsnittlig (CV%) eliminasjonshalveringstid for duvelisib er 4,7 timer (57 %) i løpet av 0-8 timer etter dosering.

Ekskresjon

Etter en enkelt 25 mg oral dose radiomerket duvelisib ble 79 % av radioaktiviteten utskilt i avføring (11 % uendret) og 14 % ble utskilt i urinen (1 % uendret). Disse dataene er bestemt hos friske forsøkspersoner.

In vitro legemiddelinteraksjonsstudier

Duvelisib er et substrat av P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistent protein (BCRP). Duvelisib absorberes i høy grad etter en oral dose, og det forventes derfor ingen klinisk relevant effekt av P-gp- og BCRP-hemmere.

In vitro-studier i kombinasjon med humane *in vivo* farmakokinetikk (PK)-data antydte at klinisk relevante legemiddelinteraksjoner av duvelisib og dets viktigste metabolitt IPI-656 med substrater av OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP eller P-gp er usannsynlige. Derfor anses det ikke å være nødvendig med interaksjonsstudier med Pgp, BCRP og CYP2C8.

Både duvelisib og IPI-656 ble bestemt å være direkte hemmere av CYP2C8 og CYP3A4, så vel som metabolismeavhengige hemmere av CYP3A4 (se pkt. 4.5). Simuleringer tydet på at supratherapeutiske doser av duvelisib kan være en mild hemmer av CYP2C8, noe som antas lite sannsynlig vil forårsake klinisk relevante interaksjoner.

Spesielle populasjoner

Alder (18 til 90 år), kjønn, rase, nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 23 til 80 ml/min), nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse A, B og C) og kroppsvekt (40 til 154 kg) hadde ingen klinisk signifikant effekt på eksponering for duvelisib.

Farmakokinetikken til Duvelisib var svært variabel hos personer med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Geometrisk gjennomsnittlig duvelisib $AUC_{0-\infty}$ hos mild, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon var lavere (innen 20 %) sammenlignet med eksponeringen som ble observert hos friske forsøkspersoner og var 89 %, 94 % og 81 % av eksponeringen observert hos friske forsøkspersoner og anses ikke som klinisk signifikant. Eksponeringen hos forsøkspersoner med moderat og alvorlig nedsettelse var svært variabel (CV% 46 – 67 %), og disse pasientene bør overvåkes nøye for bivirkninger (se pkt. 4.4).

Eksponeringen oppnådd hos kreftpasienter var omtrent 2 ganger høyere enn eksponeringen som ble observert hos friske forsøkspersoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotte og cynomolgusape var bivirkninger hovedsakelig relatert til forventet overdreven farmakologi, inkludert bivirkninger på lymfoide vev, benmarg og hematologiske parametere ved eksponering for fritt duvelisib ved 8 til 16 ganger så høy, tilsvarende total duvelisib på 2 til 11 ganger Maximum Recommended Human Dose (MRHD) på 25 mg to ganger daglig hos menneske.

Duvelisib forårsaket ikke genetisk skade i *in vitro*- eller *in vivo*-assayer.

I studier av doseringsintervall og pivotale studier av embryoføtal utviklingstoksisitet hos rotter og kaniner, induuerte duvelisib (fri fraksjon) embryoføtal utviklingstoksisitet kun ved frie plasmaeksponeringsmarginer på > 25 ganger 25 mg to ganger daglig hos mennesker (MRHD), tilsvarende 4 til 5 ganger totale plasmakonsentrasjoner.

Fertilitetsstudier med duvelisib er ikke utført. Histologiske funn hos hann- og hunnrotter ble observert i toksisitetsstudier med gjentatt dose og inkluderte testikler (seminiferøs epitelatrofi, redusert vekt, myke testikler) og epididymis (liten størrelse, oligo-/aspermi) hos hanner og eggstokker (redusert vekt) og livmor (atrofi) hos hunner.

Karsinogenesitetsstudier er ikke utført med duvelisib.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Kolloidalt silisiumdioksid

Krysspovidon

Magnesiumstearat

Mikrokrystallinsk cellulose

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E 171)

Jernoksid rødt (E 172)

Påtrykt svart blekk

Skjellakk

Jernoksid svart (E 172)

Propylenglykol

Ammoniumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Copiktra 15 mg harde kapsler

5 år

Copiktra 25 mg harde kapsler

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved temperaturer under 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Copiktra 15 mg harde kapsler

Barnesikre PVC-PE-PCTFE / Aluminiumblisterpakninger.

Pakningsstørrelse: 28 dagers-kartong med 56 kapsler (2 blisterpakninger med 28 kapsler i hver).

Copiktra 25 mg harde kapsler

Barnesikre PVC-PE-PCTFE / Aluminiumblisterpakninger.

Pakningsstørrelse: 28 dagers-kartong med 56 kapsler (2 blisterpakninger med 28 kapsler i hver).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1542/001

EU/1/21/1542/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19 mai 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Millmount Healthcare Limited (sekundært forretningskjennetegn PCI Pharma Services)
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringer (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Copiktra 15 mg harde kapsler
duvelisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 15 mg duvelisib (som monohydrat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 harde kapsler (2 blisterpakninger med 28 kapsler i hver)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares under 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1542/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Copiktra 15 mg kapsler

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE HYLSEN SOM INNEHOLDER
BLISTERPAKNINGEN**

YTRE HYLSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Copiktra 15 mg harde kapsler
duvelisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 15 mg duvelisib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

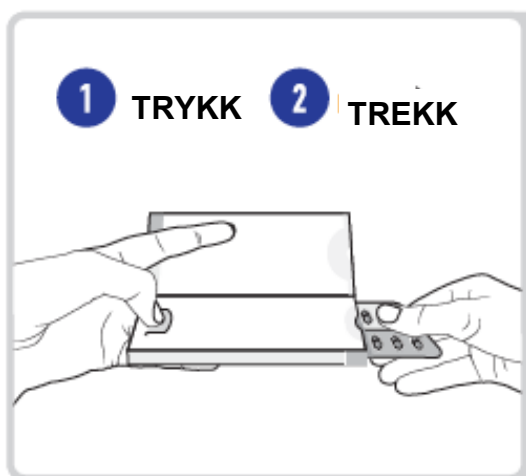
4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

1. Trykk og hold her



ÅPNINGSINSTRUKSJONER

1. Trykk forsiktig ned fliken med tommelfingerneeglen og hold den nede.
2. Trekk ut medisinbrettet.
3. Finn den riktige kapsel for dagen på blisterpakningen, trykk ut og ta kapselen.
4. For å lukke setter du blisterpakningen tilbake inn i pakningen.

2. Trekk ut her

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares under 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1542/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Begrunnelse for ikke å inkludere blindeskrift er akseptert.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Copiktra 15 mg harde kapsler
duvelisib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Secura Bio Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Copiktra 25 mg harde kapsler
duvelisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 25 mg duvelisib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 harde kapsler (2 blisterpakninger med 28 kapsler i hver)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares under 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1542/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Copiktra 25 mg kapsler

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE HYLSEN SOM INNEHOLDER
BLISTERPAKNINGEN**

YTRE HYLSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Copiktra 25 mg harde kapsler
duvelisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 25 mg duvelisib (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

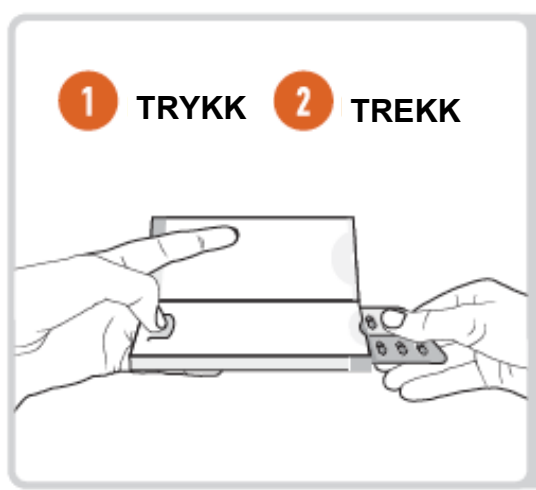
4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

1. Trykk og hold her



ÅPNINGSINSTRUKSJONER

1. Trykk forsiktig ned fliken med tommelfingerneeglen og hold den nede
2. Trekk ut medisinbrettet.
3. Finn den riktige kapslen for dagen på blisterpakningen, trykk ut og ta kapselen.
4. For å lukke setter du blisterpakningen tilbake inn i pakningen.

2. Trekk ut her

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares under 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1542/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Begrunnelse for ikke å inkludere blindeskrift er akseptert.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Copiktra 25 mg harde kapsler
duvelisib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Secura Bio Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Copiktra 15 mg harde kapsler

Copiktra 25 mg harde kapsler
duvelisib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om bivirkningsrapportering.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Copiktra er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Copiktra
3. Hvordan du bruker Copiktra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Copiktra
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Copiktra er og hva det brukes mot

Copiktra er en kreftmedisin som inneholder det aktive stoffet duvelisib. Det fungerer ved å blokkere effekten av enzymer som er nødvendige for vekst og overlevelse hos B-lymfocytter (en type hvite blodlegemer). Disse enzymene er overaktive i visse kreftaktive hvite blodlegemer, og ved å blokkere dem kan Copiktra drepe og redusere antall kreftaktive B-lymfocytter.

Copiktra brukes til behandling av kreft i B-lymfocytter som kalles

- kronisk lymfatisk leukemi (eller småcellet lymfocytært lymfom)
- follikulær leukemi.

I disse sykdommene formerer B-lymfocytene seg for raskt og lever for lenge, så det er for mange av dem i blod eller lymfeknuter. Copiktra brukes når pasienter tidligere har fått minst 2 andre behandlinger som ikke fungerte eller som ikke lenger fungerer.

2. Hva du må vite før du bruker Copiktra

Bruk ikke Copiktra

- dersom du er allergisk overfor duvelisib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Hvis du er usikker bør du snakke med legen din før du tar Copiktra.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller farmasøyt før du bruker Copiktra,

- hvis du har en infeksjon. Denne må behandles før du begynner å ta Copiktra.
- hvis du har tarmproblemer

- hvis du har lunge- eller pusteproblemer

Infeksjoner

Infeksjoner er vanlige under Copiktra-behandlingen, og kan være alvorlige og kan føre til døden. Fortell lege, farmasøyt eller sykepleier med én gang dersom du har feber, frysninger eller andre tegn på en infeksjon under behandling med Copiktra. Legen din kan forskrive et annet legemiddel mens du tar Copiktra, for å forhindre visse typer infeksjoner.

Diaré eller inflammasjon i tarmen

Diaré eller inflammasjon i tarmen (kolitt) er vanlig under Copiktra-behandlingen, og kan være alvorlig og kan føre til døden. Fortell lege eller farmasøyt med én gang hvis du opplever ny eller forverret diaré, hvis det kommer slim eller blod når du går på toalettet, eller hvis du har alvorlige magesmerter. Lege eller farmasøyt bør foreskrive medisiner for å hjelpe mot diaréen og kontrollere deg minst ukentlig. Hvis diaréen er alvorlig eller medisiner mot diaré ikke virker, kan det hende du trenger behandling med steroider.

Hudreaksjoner

Copiktra kan forårsake utslett og andre hudreaksjoner som kan være alvorlige og kan føre til døden. Fortell lege eller farmasøyt med én gang hvis du opplever et nytt eller forverret hudutslett eller andre hudreaksjoner under behandling med Copiktra, inkludert:

- smertefulle sår på huden, leppene eller i munnen
- alvorlig utslett med blemmer eller avskallende hud
- utslett med kløe
- utslett med feber

Legen kan trenge å foreskrive medisiner, inkludert steroider, for å behandle hudutslett eller andre hudreaksjoner.

Lungebetennelse

Copiktra kan forårsake lungebetennelse som kan være alvorlig og kan føre til døden. Fortell lege eller farmasøyt med én gang hvis du opplever ny eller forverret hoste eller pustevansker. Legen din kan utføre tester for å kontrollere lungene dersom du har pusteproblemer. Legen kan behandle deg med en steroidmedisin hvis du utvikler en lungebetennelse som ikke skyldes infeksjon.

Forhøyede leverenzzymer

Copiktra kan forårsake unormale blodprøver for leveren din. Legen vil kontrollere for leverproblemer under behandlingen med Copiktra. Fortell legen med én gang dersom du får symptomer på leverproblemer, inkludert gulfarging av huden eller den hvite delen av øynene (gulsott), magesmerter, eller lettere enn normalt får blåmerker eller blødninger.

Blodverdier

Lavt antall hvite blodlegemer (nøytropeni) og reduksjon i røde blodlegemer (anemi eller blodfattighet) kan forekomme hos pasienter behandlet med Copiktra. Begge kan være alvorlige. Legen din vil kontrollere blodverdiene regelmessig. Fortell legen med én gang dersom du får feber eller noen tegn på infeksjon, hvis du føler deg trøtt eller svimmel, eller hvis du har hodepine.

Hvis du har noen av de ovennevnte alvorlige bivirkningene under behandlingen med Copiktra, kan legen avbryte behandlingen midlertidig, endre dosen med Copiktra eller fullstendig stoppe behandlingen med Copiktra.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år fordi det ikke har blitt studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Copiktra

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Copiktra kan påvirke måten andre medisiner fungerer på, og visse andre medisiner kan påvirke måten Copiktra fungerer på.

Fortell det til lege eller farmasøyt dersom du tar noen av følgende medisiner:

- **alfentanil, fentanyl, metadon, buprenorfin/nalokson**, smertestillende medisiner
- **alfuzosin**, en medisin som brukes til å behandle forstørret prostata
- **amiodaron, bepridil, disopyramid, lidokain, kinidin**, medisiner som brukes til å behandle hjerteproblemer
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil**, medisiner som brukes til å behandle høyt blodtrykk og hjerteproblemer
- **amprenavir, atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir**, medisiner som brukes til å behandle HIV-infeksjoner
- **aprepitant**, en medisin som brukes for å forhindre oppkast
- **boceprevir, telaprevir**, medisiner som brukes til å behandle hepatitt C
- **bosentan**, en medisin som brukes til å behandle pulmonal hypertensjon, en lungesykdom som gjør det vanskelig å puste
- **budesonid, flutikason**, steroidmedisiner som brukes til å behandle høysnue og astma, og **salmeterol**, brukt til å behandle astma
- **buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, medisiner som brukes til å behandle sykdommer i nervesystemet
- **karbamazepin, mefenytoin, fenytoin**, medisiner som brukes til å forhindre anfall
- **ciklosporin, sirolimus, takrolimus**, medisiner som brukes for å forhindre avstøtning av organer etter en transplantasjon
- **ciprofloksacin, klaritromycin, erytromycin, nafcillin, telitromycin**, medisiner som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- **cisaprid**, en medisin som brukes til å lindre visse mageproblemer
- **kolkisin**, en medisin som brukes til å behandle gikt
- **conivaptan**, en medisin for å behandle hjerteproblemer
- **dabigatran, warfarin**, medisiner som brukes for å forhindre blodpropp
- **dasatinib, imatinib, nilotinib, paklitaxel, vinblastin, vinkristin**, medisiner som brukes til å behandle kreft
- **dihydroergotamin, ergotamin**, medisiner som brukes til å behandle migrene
- **flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol**, medisiner som brukes til å behandle soppinfeksjoner
- **midazolam, triazolam**, når det tas gjennom munnen for å hjelpe med å sove eller lindre angst
- **modafinil**, en medisin som brukes til å behandle overdreven søvnighet
- **orale eller implanterte hormonelle prevensjonsmidler**, brukes til å forhindre graviditet
- **pimozid**, en medisin som brukes til å behandle unormale tanker eller følelser
- **quetiapin**, et legemiddel som brukes til å behandle schizofreni, bipolar lidelse og alvorlig depressiv lidelse
- **rifabutin, rifampicin** medisiner som brukes til å behandle bakterielle infeksjoner, inkludert tuberkulose
- **sildenafil, tadalafil**, medisiner som brukes til å behandle impotens og pulmonal hypertensjon, en lungesykdom som gjør det vanskelig å puste
- **«statiner», medisiner som atorvastatin, lovastatin, simvastatin**, brukes til å senke kolesterolet
- **Johannesurt** (*Hypericum perforatum*), en urtemedisin som brukes mot depresjon og angst
- **trazodon**, en medisin som brukes til å behandle depresjon

Inntak av Copiktra sammen med mat og drikke

Unngå å drikke grapefruktjuice. Grapefruktjuice kan påvirke måten Copiktra fungerer på.

Graviditet

Hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, spør legen din om råd før du tar dette legemidlet. En graviditetstest bør utføres før du tar Copiktra.

Bruk av Copiktra bør unngås under graviditet.

Hvis du blir gravid under behandling med Copiktra, fortell det til legen din så snart som mulig.

Amming

Det er ikke kjent om Copiktra går over i morsmelk. Du skal ikke amme under behandling med Copiktra eller i minst 1 måned etter siste dose.

Prevensjon

Bruk effektiv prevensjon, som inkluderer to former for pålitelig prevensjon, under behandlingen og i minst 1 måned etter at du har mottatt den siste dosen med Copiktra.

Prevensjonspiller

Det er ikke kjent om Copiktra reduserer effekten av p-piller. Hvis du tar p-piller mens du blir behandlet med Copiktra, må du også bruke en barriere-prevensjonsmetode (for eksempel kondom). Spør legen din om råd.

Kjøring og bruk av maskiner

Copiktra påvirker sannsynligvis ikke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Copiktra

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen Copiktra er 25 mg tatt via munnen to ganger daglig. Imidlertid kan legen din endre dosen din med Copiktra eller be deg om å slutte å ta Copiktra hvis du får spesielle bivirkninger. Ikke endre dosen din eller slutt å ta Copiktra uten å snakke med legen din først.

Svelg Copiktra-kapslene hele.

Ikke åpne, knekk eller tygg kapslene. Du kan ta Copiktra sammen med mat eller mellom måltidene. Fortell lege eller omsorgsperson dersom du har problemer med å svelge disse kapslene.

Dersom du tar for mye av Copiktra

Hvis du tar for mye Copiktra, kontakt lege eller farmasøyt med én gang eller dra til nærmeste legevakt. Ta med medisinen og dette pakningsvedlegget slik at du enkelt kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Copiktra

Pass på at du ikke glemmer en dose Copiktra. Hvis du glemmer en dose Copiktra i under 6 timer, ta den glemte dosen med én gang, og ta deretter neste dose til vanlig tid. Hvis du glemmer en dose i mer enn 6 timer, vent og ta neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt kapsel.

Dersom du avbryter behandling med Copiktra

Ikke slutt å ta dette legemidlet med mindre legen din har bestemt dette.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Visse bivirkninger kan være alvorlige.

Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du opplever noe av det følgende:

- Feber, frysninger eller andre tegn på infeksjon
- Ny eller forverret diaré, avføring med slim eller blod eller alvorlige magesmerter
- Nytt eller forverret hudutslett eller andre hudreaksjoner inkludert
 - smertefulle sår på huden, leppene eller i munnen
 - alvorlig utslett med blemmer eller avskalling av hud
 - utslett med kløe og/eller feber
- Ny eller forverret hoste eller pustevansker

Andre bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger: kan ramme mer enn 1 av 10 personer

- Infeksjoner i øvre og nedre luftveier, lungeinfeksjon (lungebetennelse)
- Reduksjon i visse hvite blodlegemer (nøytropeni)
- Reduksjon i røde blodlegemer (anemi)
- Reduksjon i blodlegemer som hjelper blodet til å koagulere (trombocytopeni)
- Nedsatt appetitt
- Hodepine
- Kortpustethet (dyspné)
- Hoste
- Betennelse i tarmen (kolitt), diaré (vannaktig, løs eller myk avføring), oppkast, kvalme, magesmerter
- Vanskeligheter med å ha avføring (forstoppelse)
- Hudutslett, av og til med blemmer
- Smerter i muskler, ben (muskel- eller skjelettsmerter) og ledd (artralgi)
- Feber
- Følelse av tretthet eller svakhet
- Økt nivå av et spesifikt protein i blod som måler funksjonen i bukspyttkjertelen
- Økte nivåer av leverenzymmer observert i blodprøver

Vanlige bivirkninger: kan ramme opptil 1 av 10 personer

- Infeksjon kan spre seg til vitale organer og føre til at organene ikke fungerer som de skal (sepsis)
- Betennelse i lungene (lungebetennelse, preget av hoste og pustevansker)

Mindre vanlige bivirkninger: kan ramme opptil 1 av 100 personer

- Alvorlig og muligens dødelig avskalling av huden (toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, medikamentutslett med økt antall hvite blodlegemer (eosinofili) og symptomer som påvirker hele kroppen)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Copiktra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter 'EXP'. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares under 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Copiktra

- Virkestoffet er duvelisib. Hver harde kapsel inneholder 15 mg eller 25 mg duvelisib (som monohydrat).
- De andre ingrediensene er:
Kapselinnhold: kolloidalt silisiumdioksid, krysspovidon, magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose.
Kapselskall: gelatin, titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172).
- Påtrykt svart blekk: sjelakkglasering, svart jernoksid (E 172), propylenglykol, ammoniumhydroksid.

Hvordan Copiktra ser ut og innholdet i pakningen

Copiktra 15 mg harde kapsler

- Ugjennomsiktige, rosa kapsler med «duv 15 mg» trykket i svart blekk på hoveddelen
- Pakningsstørrelse: 28 dagers-kartong som inneholder 56 kapsler (2 blisterpakninger med 28 kapsler i hver).

Copiktra 25 mg harde kapsler

- Ugjennomsiktige kapsler med hvit til off-white hoveddel og oransje hette med «duv 25 mg» trykket i svart blekk på hoveddelen
- Pakningsstørrelse: 28 dagers-kartong som inneholder 56 kapsler (2 blisterpakninger med 28 kapsler i hver).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

Tilvirker

Millmount Healthcare Limited (sekundært forretningskjennetegn PCI Pharma Services)
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu>.