

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Copiktra 15 mg hårda kapslar
Copiktra 25 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Copiktra 15 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 15 mg duvelisib (som monohydrat).

Copiktra 25 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 25 mg duvelisib (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

Copiktra 15 mg hårda kapslar

Ogenomskinliga, rosa, hårda gelatinkapslar av storlek nr 2, märkta med ”duv 15 mg” i svart bläck. Mått: cirka 18 mm x 6 mm (längd och diameter).

Copiktra 25 mg hårda kapslar

Ogenomskinliga, vita till benvita och orange hårda gelatinkapslar av storlek nr 2, märkta med ”duv 25 mg” i svart bläck. Mått: cirka 18 mm x 6 mm (längd och diameter).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Monoterapi med Copiktra är avsett för behandling av vuxna patienter med följande tillstånd:

- Recidiverande eller refraktär kronisk lymfatisk leukemi (KLL) efter minst två föregående behandlingslinjer. (se avsnitt 4.4 och 5.1).
- Follikulärt lymfom (FL) som är refraktärt efter minst två föregående systemiska behandlingslinjer. (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administrationssätt

Behandling med Copiktra bör inledas av en läkare med erfarenhet av cancerbehandlingar.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 25 mg duvelisib två gånger dagligen. En behandlingsperiod består av 28 dagar. Behandlingen bör fortsätta till dess att sjukdomen progredierar eller toxiciteten blir för hög.

Förskjuten eller missad dos

Om patienterna missar att ta en dos med mindre än sex timmars förskjutning bör den missade dosen tas direkt och nästa dos tas som vanligt. Om en dos missas med mer än sex timmar bör patienten vänta och ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

Dosanpassning för samtidig användning med CYP3A4-hämmare

Copiktradosen bör reduceras till 15 mg två gånger dagligen när Copiktra samadministreras med starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol) [se avsnitt 4.5]. Ingen dosjustering krävs vid samadministrering med måttligt starka CYP3A4-hämmare (t.ex. flukonazol), men potentiella biverkningar av duvelisib bör övervakas noga.

Dosanpassningar vid biverkningar

Toxiciteten bör hanteras enligt 1 genom dosreducering eller genom att behandlingen med Copiktra pausas eller stoppas.

Tabell 1: Dosanpassning av Copiktra och toxicitetshantering

Toxicitet	Biverkningsgrad	Rekommenderad hantering
Icke-hematologiska biverkningar		
Infektioner	Grad 3 eller allvarligare infektion	- Gör uppehåll med Copiktra tills detta har åtgärdats - Återuppta med samma eller reducerad dos (25 mg eller 15 mg två gånger dagligen)
	Klinisk CMV-infektion eller viremi (positivt PCR- eller antigen test)	- Gör uppehåll med Copiktra tills detta har åtgärdats - Återuppta med samma eller reducerad dos (25 mg eller 15 mg två gånger dagligen) - Om Copiktra återupptas ska patienten övervakas för CMV-återinfektion (genom PCR- eller antigen test) minst varje månad Vid kliniska studier av indolent non-Hodgkins lymfom, FL (IPI-145-06) och KLL/SLL (IPI-145-07) är resultatet av att starta med samma dos eller reduktion jämförbara
	PJP	- Vid misstänkt PJP, gör uppehåll med Copiktra till efter utvärdering - För bekräftad PJP, sluta med Copiktra
Icke infektiös diarré eller kolit	Mild/måttlig diarré (grad 1–2, upp till 6 avföringar mot utgångsvärdet) och svarar på medel mot diarré,	- Ingen dosförändring - Påbörja stödbehandling med medel mot diarré enligt vad som är lämpligt - Övervaka minst varje vecka tills detta har åtgärdats
	ELLER	
	asymtomatisk (grad 1) kolit	
	Mild/måttlig diarré (grad 1–2, upp till 6 avföringar mot utgångsvärdet) och svarar inte på medel mot diarré	Gör uppehåll med Copiktra tills detta har åtgärdats

Toxicitet	Biverkningsgrad	Rekommenderad hantering
		• Påbörja stödbehandling med steroider som är verksamma i tarmarna (t.ex. budesonid) • Övervaka minst varje vecka tills detta har åtgärdats • Återuppta med reducerad dos (15 mg två gånger dagligen)
	Buksmärta, slemmig eller blodig avföring, förändrade toalettvanor, tecken på peritonit, ELLER kraftig diarré (grad 3, > 6 avföringar mot utgångsvärdet)	• Gör uppehåll med Copiktra tills detta har åtgärdats • Påbörja stödbehandling med steroider som är verksamma i tarmarna (t.ex. budesonid) eller systemiska steroider • Övervaka minst varje vecka tills detta har åtgärdats • Återuppta med reducerad dos (15 mg två gånger dagligen) • För återkommande diarré av grad 3 eller återkommande kolit oavsett grad, sluta med Copiktra
	Livshotande	• Sluta med Copiktra
Hudreaktioner	Grad 1–2	• Ingen dosförändring • Påbörja stödbehandling med mjukgörande kräm, antihistaminer (mot klåda) eller topikala steroider • Övervaka noga
	Grad 3	• Gör uppehåll med Copiktra tills detta har åtgärdats • Se över alla samtidiga läkemedel och sluta med eventuella läkemedel som potentiellt bidrar till tillståndet • Påbörja stödvård med steroider (topikala eller systemiska) och antihistaminer mot klåda • Övervaka minst varje vecka tills detta har åtgärdats • Återuppta med reducerad dos (15 mg två gånger dagligen) • Om de allvarliga hudreaktionerna inte förbättras, om de förvärras eller återkommer, sluta med Copiktra
	Livshotande	• Sluta med Copiktra
	SJS, TEN, DRESS (oavsett grad)	• Sluta med Copiktra oavsett grad
Pneumonit utan misstänkt infektiös orsak	Måttlig (grad 2) symtomatisk pneumonit	• Gör uppehåll med Copiktra. • Behandla med systemiska steroider • Om pneumoniten förbättras till grad 0 eller 1 kan Copiktra återupptas med reducerad dos (15 mg två gånger dagligen) • Om icke infektiös pneumonit återkommer eller om patienten inte svarar på steroidbehandlingen, sluta med Copiktra

Toxicitet	Biverkningsgrad	Rekommenderad hantering
	Allvarlig (grad 3) eller livshotande pneumonit	• Sluta med Copiktra • Behandla med systemiska steroider
Förhöjda ALAT/ASAT	3 till $5 \times$ övre normalgräns (grad 2)	• Behåll dosen av Copiktra • Övervaka minst varje vecka till återgång till $< 3 \times$ övre normalgräns
	> 5 till $20 \times$ övre normalgräns (grad 3)	• Sluta med Copiktra och övervaka minst varje vecka till återgång till $< 3 \times$ övre normalgräns • Återuppta Copiktra med samma dos (25 mg två gånger dagligen) vid första förändring eller med reducerad dos (15 mg två gånger dagligen) vid senare förändring
	$> 20 \times$ övre normalgräns (grad 4)	• Sluta med Copiktra
Hematologiska biverkningar		
Neutropeni	Absolut neutrofilal (ANC) 0,5 till $1,0 \times 10^9/L$	• Behåll dosen av Copiktra • Övervaka ANC minst varje vecka
	ANC lägre än $0,5 \times 10^9/L$	• Sluta med Copiktra. • Kontrollera ANC till dess att $> 0,5 \times 10^9/L$ • Återuppta Copiktra med samma dos (25 mg två gånger dagligen) vid första förändring eller med reducerad dos (15 mg två gånger dagligen) vid senare förändring
Trombocytopeni	Antal blodplättar 25 till $< 50 \times 10^9/L$ (grad 3) med blödning av grad 1	• Ingen dosförändring • Övervaka antalet blodplättar minst varje vecka
	Antal blodplättar 25 till $< 50 \times 10^9/L$ (grad 3) med blödning av grad 2 eller antal blodplättar $< 25 \times 10^9/L$ (grad 4)	• Gör uppehåll med Copiktra. • Övervaka till dess att antalet uppgår till $\geq 25 \times 10^9/L$ och blödningen upphör (om tillämpligt) • Återuppta Copiktra med samma dos (25 mg två gånger dagligen) vid första förändringen eller med reducerad dos (15 mg två gånger dagligen) vid senare förändring

Förkortningar ALAT = alaninaminotransferas; ANC = absolut neutrofilal; ASAT = aspartataminotransferas; CMV = cytomegalovirus; DRESS = läkemedelsöverkänslighetssyndrom; PCR = polymeraskedjereaktion; PJP = pneumoni med *Pneumocystis jirovecii*; SJS = Stevens-Johnsons syndrom; TEN = toxisk epidermal nekrolys
 Obs! Uppehåll med doserna i > 42 dagar på grund av behandlingsrelaterad toxicitet leder till att behandlingen avbryts helt

Särskilda populationer

Äldre

Inga specifika dosjusteringar krävs för äldre patienter (ålder ≥ 65 år) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Inga data finns tillgängliga för allvarlig njursvikt och livshotande njursvikt med eller utan dialys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av startdosen krävs för patienter med nedsatt leverfunktion enligt Child-Pugh klass A, B och C (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för duvelisib för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns ingen relevant användning av duvelisib för en pediatrik population för indikationerna KLL och FL.

Administreringssätt

Copiktra tas peroralt, med eller utan mat. Kapslarna bör sväljas hela. Patienterna ska inte öppna, dela/krossa eller tugga kapslarna.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Säkerhet och effekt för duvelisib efter tidigare användning av idelalisib har inte fastställts.

Infektioner

Allvarliga, även livshotande infektioner, har observerats hos patienter som får duvelisib. De vanligaste allvarliga infektionerna var pneumoni, sepsis och infektioner i de nedre luftvägarna. Mediantiden till debuterande infektion oavsett grad var 3 månader, där 75 procent av fallen inträffande inom 6 månader (se avsnitt 4.8).

Alla infektioner bör behandlas innan behandling med duvelisib påbörjas. Patienterna ska övervakas för infektion, vilket inbegriper respiratoriska tecken och symtom, under hela behandlingen. Patienterna bör omedelbart rapportera alla nya eller förvärrade infektioner (se 1 för hantering).

Allvarlig, även livshotande, PJP-pneumoni, har observerats hos patienter som tar duvelisib. Profylax mot PJP bör därför ges till alla patienter (se 1). CMV-återinfektion/-infektion har observerats hos patienter som tar duvelisib. Profylaktiska antivirala läkemedel bör övervägas under behandlingen för att förhindra CMV-infektion, inklusive CMV-återinfektion (se 1).

Rekommenderad profylax

Alla infektioner bör behandlas innan duvelisib sätts in. Patienterna ska övervakas för infektion, vilket inbegriper respiratoriska tecken och symtom, under hela behandlingen. Patienterna bör omedelbart rapportera alla nya eller förvärrade infektioner (se 1 för hantering).

Profylax mot PJP bör ges under behandling med duvelisib. När behandlingen med duvelisib har slutförts bör PJP-profylax fortsätta att ges till dess att den absoluta CD4+ T-cell-kvoten överstiger 200 celler/ μ L.

Duvelisib bör pausas för patienter med misstänkt PJP oavsett grad och stoppas vid bekräftad PJP.

Profylaktiska antivirala läkemedel bör övervägas under behandlingen med duvelisib för att förhindra CMV-infektion, inklusive CMV-återinfektion.

Diarré eller kolit

Allvarlig, även livshotande diarré eller kolit, har observerats hos patienter som får duvelisib. Mediantiden till debuterande diarré eller kolit oavsett grad var 4 månader, där 75 procent av fallen inträffande inom 8 månader. Medianvaraktigheten för tillståndet var 0,5 månad. Patienterna bör rapportera all ny eller förvärrad diarré (se 1 för hantering) (se avsnitt 4.8).

Hudreaktioner

Allvarliga, även livshotande hudreaktioner, har observerats hos patienter som får duvelisib. De livshotande fallen berodde på läkemedelsöverkänslighetssyndrom (DRESS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN). Mediantiden till debuterande hudreaktion oavsett grad var 3 månader, där medianvaraktigheten för tillståndet var 1 månad (se avsnitt 4.8).

De allvarliga hudbiverkningarna beskrivs främst som klåda, rodnad eller makulopapulösa utslag. Mindre vanliga symtom är exantem, fjällning, exfoliativ dermatit, flagande hud, keratinocyt nekros och papulösa utslag. Patienterna bör instrueras att rapportera alla nya eller förvärrade hudreaktioner omedelbart (se 1 för hantering). Alla läkemedel som tas samtidigt bör granskas och behandling med alla läkemedel som potentiellt bidrar till tillståndet bör avbrytas.

Pneumonit

Allvarlig, inklusive dödlig pneumonit utan tydlig infektiös orsak har inträffat hos patienter som får duvelisib. Mediantiden till debuterande pneumonit oavsett grad var 4 månader, där 75 procent av fallen inträffande inom 9 månader (se avsnitt 4.8). Tillståndet varade i genomsnitt i 1 månad, och 75 procent hade botats efter 2 månader (se 1 för hantering).

Levertoxicitet

Förhöjda ALAT och/eller ASAT av grad 3 och 4 utvecklades hos patienter som fick duvelisib. Två procent av patienterna hade både ALAT eller ASAT på mer än 3 x övre normalgräns och totalt bilirubin på mer än 2 x övre normalgräns. Mediantiden till debuterande transaminasförhöjning oavsett grad var 2 månader, där medianvaraktigheten för tillståndet var 1 månad. Leverfunktionen bör övervakas under behandlingen med duvelisib, framför allt varje månad under de tre första månaderna. Denna riktlinjer gäller för patienter som endast har förhöjda ALAT och ASAT.

Neutropeni

Neutropeni av grad 3 eller 4 har observerats hos patienter som fått duvelisib. Mediantiden till debuterande neutropeni av grad ≥ 3 var 2 månader, där 75 procent av fallen inträffade inom 4 månader. Neutrofilalet bör övervakas minst varannan vecka under de två första månaderna med duvelisib.

CYP3A4-hämmare

Effekten av duvelisib kan reduceras när det samadministreras med starka CYP3A4-hämmare. Eftersom en reduktion av duvelisibs plasmakoncentrationer kan leda till minskad effekt bör samadministrering av duvelisib och starka CYP3A4-hämmare undvikas (se avsnitt 4.5).

CYP3A4-substrat

Duvelisib och dess främsta metabolit, IPI-656, är starka CYP3A4-hämmare. Duvelisib har därmed potential att samverka med läkemedel som metaboliseras av CYP3A4, vilket kan leda till att det andra läkemedlets serumkoncentrationer ökar (se avsnitt 4.5). När duvelisib samadministreras med andra läkemedel måste produktresumén för de övriga läkemedlen läsas för rekommendationer om samadministrering med CYP3A4-hämmare. Samtidig behandling med duvelisib och känsliga CYP3A4-substrat bör undvikas och alternativa läkemedel som är mindre känsliga för CYP3A4-hämning bör om möjligt användas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på duvelisibs farmakokinetiska egenskaper

Starka och måttligt starka CYP3A4-hämmare

Samadministrering av 600 mg rifampin, en stark CYP3A-hämmare, en gång om dagen i 7 dagar med peroral engångsdos på 25 mg duvelisib till friska vuxna (N = 13) sänkte duvelisibs $C_{\max}$ med 66 procent och AUC med 82 procent. Samadministrering med en stark CYP3A-hämmare minskar duvelisibs *area under curve* (AUC) (se avsnitt 5.2), vilket kan reducera duvelisibs effektivitet. Samadministrering av duvelisib och starka CYP3A4-hämmare (t.ex., apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin, rifampin, Johannesört) bör undvikas.

Samadministrering av 200 mg etravirin, en måttligt stark CYP3A-hämmare, två gånger dagligen i 10 dagar med peroral engångsdos på 25 mg duvelisib till friska vuxna (N = 20) sänkte duvelisibs $C_{\max}$ med 16 procent och AUC med 35 procent. Samadministrering av duvelisib och måttligt starka CYP3A-hämmare sänker duvelisibs AUC till mindre än 1,5 gånger och dosreducering rekommenderas inte. Exempel på måttligt starka CYP3A4-hämmare är bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital och primidon. Om en måttligt stark CYP3A4-hämmare måste användas bör patienten övervakas noga för potentiell ineffektivitet. Exempel: bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidon.

Starka och måttligt starka CYP3A-hämmare

Samadministrering av en stark CYP3A-hämmare (ketokonazol) (med 200 mg två gånger dagligen [BID] i 5 dagar), med en peroral engångsdos på 10 mg duvelisib till friska vuxna (n= 16) ökade duvelisibs $C_{\max}$ med 1,7 gånger och AUC med 4 gånger. På grund av tidsberoende autohämning med CYP3A4 sänks duvelisibs mottaglighet för måttligt starka och starka CYP3A4-hämmare vid steady-state. Baserat på fysiologibaserad farmakokinetisk modellering och simulering uppskattas den ökade exponeringen för duvelisib till ~1,6 gånger vid steady-state hos cancerpatienter när substansen används samtidigt som starka CYP3A4-hämmare, som ketokonazol och itraconazol.

Duvelisibdosen bör reduceras till 15 mg två gånger dagligen när substansen samadministreras med en stark CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.2) (t.ex. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, klaritromycin, telitromycin, itraconazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol och posakonazol samt grapefruktjuice).

Vid fysiologibaserad farmakokinetisk modellering och simulering uppskattade ingen kliniskt signifikant effekt på duvelisibexponeringen från samtidig användning av måttligt starka CYP3A4-hämmare. Duvelisibdosen behöver inte reduceras när substansen samadministreras med måttligt starka CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.2) (t.ex. aprepitant, ciprofloxacin, konivaptan, crizotinib, ciklosporin, diltiazem, dronedaron, erythromycin, flukonazol, fluvoxamin, imatinib, tofisopam, verapamil).

Duvelisibs effekt på andra läkemedels farmakokinetiska egenskaper

CYP3A4-substrat

Samadministrering av multipla doser duvelisib 25 mg BID i 5 dagar med en peroral engångsdos på 2 mg midazolam, ett känsligt CYP3A4-substrat, till friska vuxna (N = 14), ökade midazolams AUC med 4,3 gånger och $C_{\max}$ med 2,2 gånger. Fysiologibaserade farmakokinetiska simuleringar hos cancerpatienter vid steady-state har visat att midazolams $C_{\max}$ och AUC skulle öka med cirka 2,5 gånger respektive ≥ 5 gånger. Samadministrering av midazolam med duvelisib bör undvikas.

Duvelisib och dess främsta metabolit, IPI-656, är starka CYP3A4-hämmare. En dosreducering av CYP3A4-substrat bör övervägas vid samadministrering med duvelisib, särskilt när det rör sig om läkemedel med ett smalt terapeutiskt index. Patienterna bör övervakas för tecken på toxicitet från det samadministrerade känsliga CYP3A-substratet. Exempel på känsliga substrat: alfentanil, avanafil, buspiron, konivaptan, darifenacin, darunavir, ebastin, everolimus, ibrutinib, lomitapid, lovastatin, midazolam, naloxegol, nisoldipin, sakvinavir, simvastatin, sirolimus, takrolimus, tipranavir, triazolam, vardenafil, budesonid, dasatinib, dronedaron, eletriptan, eplerenon, felodipin, indinavir, lurasidon, maravirok, kvetiapin, sildenafil, tikagrelor och tolvaptan. Exempel på måttligt känsliga substrat:

alprazolam, aprepitant, atorvastatin, kolkicin, eliglustat, pimozyd, rilpivirin, rivaroxaban och tadalafil. Förteckningen är inte uttömmande och ska bara användas som vägledning. Produktresumén för det andra läkemedlet bör läsas för rekommendationer om samadministrering med CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.4).

Hormonella preventivmedel

Det är inte känt om duvelisib minskar effekten av hormonella preventivmedel. Kvinnor som använder hormonella läkemedel bör instrueras att använda en barriärmetod som en andra form av preventivmedel (se avsnitt 4.6).

Protonpumpshämmare

Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att protonpumpshämmare inte påverkar Copiktras exponering. Protonpumpshämmare kan samadministreras med duvelisib

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av duvelisib hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet vid kliniskt relevanta exponeringar (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör användning av Copiktra helst undvikas under graviditet.

Amning

Det är okänt om duvelisib och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölks. En risk för det ammade spädbarnet kan inte uteslutas. Amningen ska avbrytas under behandling med Copiktra och under minst 1 månad efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data från människor om effekten av duvelisib på fertiliteten. Hos råttor, men inte hos apor, observerades testikelpåverkan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Copiktra har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna (incidens ≥ 20 procent) är diarré eller kolit, neutropeni, utslag, trötthet, feber, hosta, illamående, övre luftvägsinfektion, pneumoni, muskuloskeletal smärta och anemi.

De vanligaste biverkningarna var pneumoni, kolit och diarré.

Biverkningslista i tabellform

De biverkningar som rapporterats vid behandling med duvelisib, listas per organsystemklass och frekvens i 2. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna redovisas inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Rapporterade biverkningar hos patienter med hematologiska sjukdomar som får duvelisib (N = 442)

Organsystemklass/föredragen term eller biverkning	Alla grader	Grad 3 eller mer
Infektioner och infestationer		
Nedre luftvägsinfektion ¹	Mycket vanliga	Vanliga
Sepsis	Vanliga	Vanliga
Övre luftvägsinfektion ¹	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet		
Neutropeni ¹	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Anemi ¹	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Trombocytopeni ¹	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Metabolism och nutrition		
Nedsatt aptit	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet		
Huvudvärk ¹	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Dyspné ¹	Mycket vanliga	Vanliga
Pneumonit ²	Vanliga	Vanliga
Hosta ¹	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Mag- och tarmkanalen		
Diarré/kolit ³	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Illamående ¹	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Kräkningar	Mycket vanliga	Vanliga
Buksmärta ¹	Mycket vanliga	Vanliga
Förstoppning	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad		
Utslag ⁴	Mycket vanliga	Vanliga
Klåda ¹	Vanliga	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Muskuloskeletal smärta ¹	Mycket vanliga	Vanliga
Artralgi	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Feber	Mycket vanliga	Vanliga
Trötthet ¹	Mycket vanliga	Vanliga
Undersökningar		
Förhöjt lipas	Vanliga	Vanliga
Förhöjda transaminaser ⁵	Mycket vanliga	Vanliga

¹ Grupperad term för reaktioner med flera föredragna termer

² Pneumonit inkluderar de föredragna termerna pneumonit, interstitiell lungsjukdom och lunginfiltration

³ Diarré eller kolit inkluderar de föredragna termerna kolit, enterokolit, mikroskopisk kolit, ulcerös kolit, diarré och hemorragisk diarré

⁴ Utslag inkluderar de föredragna termerna dermatit (inklusive allergisk, fjällande, perivaskulär), erytem (inklusive erytema multiforme), utslag (inklusive fjällande, erytematösa, follikulära, generaliserade, makulära och papulösa, kliande, pustulösa), toxisk epidermal nekrolis och toxisk hudreaktion, läkemedelsreaktion med eosinofili, och systemiska symtom, läkemedelsutslag, Stevens-Johnsons syndrom.

⁵ Förhöjda transaminaser inkluderar de föredragna termerna förhöjda alaninaminotransferaser, förhöjda aspartataminotransferaser, förhöjda transaminaser, hypertransaminasemi, levercellskada och levertoxicitet

Obs! Uppehåll med doserna i > 42 dagar på grund av behandlingsrelaterad toxicitet leder till att behandlingen avbryts helt

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

De vanligaste allvarliga infektionerna var pneumoni, sepsis och infektioner i de nedre luftvägarna. Mediantiden till debuterande infektion oavsett grad var 3 månader (intervall: 1 dag till 32 månader), där 75 procent av fallen inträffade inom 6 månader. Infektioner bör behandlas innan duvelisib sätts in. Patienter bör instrueras att rapportera nya eller förvärrade tecken och symtom på infektion.

För hantering av infektioner, se avsnitt 4.2 (1) och 4.4.

Diarré och kolit

Mediantiden till debuterande diarré eller kolit oavsett grad var 4 månader (intervall: 1 dag till 33 månader), där 75 procent av fallen inträffade inom 8 månader. Medianvaraktigheten för tillståndet var 0,5 månad (intervall: 1 dag till 29 månader; 75:e percentilen: 1 månad). Patienter bör instrueras att rapportera ny eller förvärrad diarré.

Icke infektiös pneumonit

Mediantiden till debuterande pneumonit oavsett grad var 4 månader (intervall: 9 dagar till 27 månader), där 75 procent av fallen inträffade inom 9 månader. Medianvaraktigheten för tillståndet var 1 månad, och 75 procent av fallen hade botats inom 2 månader.

Duvelisib bör pausas för patienter som uppvisar nya eller progredierande tecken och symtom med koppling till lungorna, såsom hosta, dyspné, hypoxi, interstitiell infiltration vid radiologisk undersökning eller minskad syremättnad på mer än 5 procent, och orsaken bör undersökas. Om pneumoniten är infektiös kan duvelisib sättas in på nytt med den tidigare dosen när infektionen eller tecken och symtom med koppling till lungorna har åtgärdats.

Allvarliga hudreaktioner

Mediantiden till debuterande hudreaktion oavsett grad var 3 månader (intervall: 1 dag till 29 månader, 75:e percentilen: 6 månader, med en medianvaraktighet för tillståndet på 1 månad (intervall: 1 dag till 37 månader, 75:e percentilen: 2 månader). Allvarliga hudreaktioner inkluderar utslag, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsöverkänslighetssyndrom (DRESS).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt kontrollera läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Vid överdosering ska patienten övervakas för tecken på toxicitet och (se avsnitt 4.8). Vid överdos bör allmänna stödåtgärder och stödbehandling ges. Patientens tecken och symtom, laboratorieparametrar och vitalparametrar bör övervakas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, fosfatidylinositol-3-kinas-hämmare (PI3K-hämmare), ATC-kod: L01EM04

Verkningsmekanism

Duvelisib är en dubbel hämmare av 3-kinas p110δ (PI3K-δ) och PI3K-γ. PI3K-δ-hämning minskar direkt elakartade B-celllinjers och primära KLL-tumörcellers spridning och överlevnad, medan

hämningen av PI3K- γ sänker aktiviteten hos CD4⁺ T-cellerna och makrofagerna i tumörens mikromiljö för att stödja de elakartade B-cellerna. Vid 25 mg BID kan det hända duvelisibs plasmanivåer inte är tillräckligt höga för att säkerställa en upprätthållen hämning av PI3K- γ , och bidraget från hämningen av PI3K- γ till effektiviteten kan vara begränsad.

Hjärtats elektrofysiologi

Effekten av multipla doser av duvelisib 25 och 75 mg BID på det korrigerade QT-intervallet (QTc) utvärderades hos patienter hematologiska sjukdomar som genomgått tidigare behandling. Ökningar på > 20 ms i QTc-intervallet observerades inte.

Klinisk effektivitet vid recidiverande eller refraktär KLL/SLL

IPI-145-07

Vid en randomiserad oblandad prövning vid flera institutioner (studie IPI-145-07) jämfördes duvelisib med ofatumumab hos 319 vuxna patienter med KLL (N = 312) eller SLL (N = 7) efter minst en föregående behandling. Patienterna lämpade sig inte för behandling med en purinbaserad analog behandling (enligt National Comprehensive Cancer Network eller riktlinjerna från European Society for Medical Oncology), inklusive återfall ≤ 36 månader efter en purinbaserad kemoimmunoterapibehandling eller återfall ≤ 24 månader efter en pusinbaserad monoterapi. Patienter som tidigare fått BTK- eller PI3K-hämmare exkluderades från prövningen. Inga av de berörda patienterna hade tidigare behandlats med BCL-2-hämmare.

Vid studien randomiserades patienterna med ett 1:1-förhållande för att få antingen duvelisib 25 mg BID fram till dess att sjukdomen progredierade eller toxiciteten blev för hög, eller ofatumumab under 7 behandlingsomgångar. Ofatumumab administrerades intravenöst med en initial dos på 300 mg, som en vecka senare följdes av 2 000 mg en gång i veckan för 7 doser, och sedan 2 000 mg en gång var fjärde vecka för 4 ytterligare doser. Behandling med ofatumumab i mer än 7 behandlingsomgångar tilläts inte, och inga patienter fick fler än 7 behandlingsomgångar av ofatumumab.

I den totala studiepopulationen (160 randomiserades för duvelisib, 159 för ofatumumab) var patienternas medianålder 69 år (intervall: 39 till 90 år), där 68 procent av patienterna var över 65 år, 60 procent var män och 92 procent hade en prestandastatus enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) på 0 eller 1. 61 procent av patienterna hade Rai steg $\geq$ I och 39 procent hade Binet steg $\geq$ B. Andelen patienter med omuterad IGHV (Ig tung kedja V-111) var 71 procent. Trettioåtta procent (38 procent) hade genomgått en tidigare behandlingsomgång och 62 procent hade genomgått två eller fler tidigare omgångar. Nittiofyra procent (94 procent) av patienterna hade fått föregående alkylatorbehandling, där 38 procent av patienterna fick föregående bedamustinbehandling; 80 procent av patienterna fick föregående rituximabbehandling. 60 procent i gruppen med duvelisib och 71 procent i gruppen med ofatumumab hade tidigare behandlats med analog purinbehandling (men var inte refraktära enligt IwCCL:s definition). Vid utgångsvärdet hade 46 procent av patienterna minst en tumör ≥ 5 cm, 24 procent hade en dokumenterad 17p-deletion, 32 procent av patienterna hade en dokumenterad 17p-deletion och/eller TP53-mutation och 23 procent av patienterna hade en dokumenterad 11q-deletion. Mediantiden från initial diagnos var 7 år (intervall: 0,3 till 34,7 år). Mediantiden från senaste återfall/refraktär diagnos var 2,4 månader (intervall: 0,2 till 80,2 månader). Mediantiden från senaste systemiska behandling var 19,5 månader (intervall: 0,5 till 148,8 månader).

Under randomiserad behandling uppgick medianvaraktigheten vid exponering för duvelisib till 12 månader (intervall: 0,2 till 37), där 72 procent av patienterna fick duvelisib i minst 6 månader och 49 procent fick duvelisib i minst 12 månader. Medianvaraktigheten vid exponering för ofatumumab uppgick till 5 månader (intervall: > 0,1 till 6).

Godkännandet av Copiktra baseras på en effektivitets- och säkerhetsanalys av patienter som genomgått minst två föregående behandlingsomgångar, där fördelen/risken tycktes större bland den population som hade behandlats mer tidigare jämfört med den totala prövningspopulationen.

I denna grupp med patienter som genomgått minst två tidigare behandlingsomgångar (95 randomiserades för duvelisib, 101 för ofatumumab) var patienternas medianålder 69 år (intervall: 40

till 90 år), där 70 procent av patienterna var över 65 år, 59 procent var män och 88 procent hade en prestandastatus enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) på 0 eller 1. 62 procent av patienterna hade Rai steg $\geq$ I och 38 procent hade Binet steg $\geq$ B. Andelen patienter med omuterad IGHV (Ig tung kedja V-111) var 69 procent. Fyrtiosex procent (46 procent) hade genomgått två tidigare behandlingsomgångar och 54 procent tre eller fler tidigare omgångar. Nittiosex procent (96 procent) av patienterna hade fått föregående alkylatorbehandling, där 51 procent av patienterna fick föregående bedamustinbehandling; 86 procent av patienterna fick föregående rituximabbehandling. 70 procent i gruppen med duvelisib och 77 procent i gruppen med ofatumumab hade tidigare behandlats med analog purinbehandling (men var inte refraktära enligt IwCLL:s definition). Vid utgångsvärdet hade 52 procent av patienterna minst en tumör $\geq$ 5 cm, 22 procent hade en dokumenterad 17p-deletion, 31 procent av patienterna hade en dokumenterad 17p-deletion och/eller TP53-mutation och 27 procent av patienterna hade en dokumenterad 11q-deletion. Mediantiden från initial diagnos var 8 år (intervall: 0,9 till 34,7 år). Mediantiden från senaste återfall/refraktär diagnos var 2,6 månader (intervall: 0,2 till 69 månader). Mediantiden från senaste systemiska behandling var 15,5 månader (intervall: 0,5 till 107,2 månader).

Under randomiserad behandling uppgick medianvaraktigheten vid exponering för duvelisib till 13 månader (intervall: 0,2 till 37), där 80 procent av patienterna fick duvelisib i minst 6 månader och 52 procent fick duvelisib i minst 12 månader. Medianvaraktigheten vid exponering för ofatumumab uppgick till 5 månader (intervall: $> 0,1$ till 6).

Effektiviteten baserades på primär progressionsfri överlevnad (PFS) utifrån effektmått som bedömdes av en oberoende granskningskommitté (Independent Review Committee, IRC). Patienterna i båda grupperna fortsatte att övervakas för att kontrollera sjukdomsprogressionen efter det att den randomiserade behandlingen hade avbrutits, fram till dess att efterföljande cancerbehandling påbörjades. Andra effektivitetsmätningar inkluderade total responsfrekvens. Effektmåttet för total responsfrekvens och total överlevnad betecknades som de viktigaste sekundära effektmåtten och skulle därefter endast testas om det primära effektmåttet PFS var signifikant.

Resultaten presenteras i Tabell 3 och Figur 1 för den grupp patienter som genomgått minst två föregående behandlingar.

Tabell 3: Effektivitet vid KLL efter minst två föregående behandlingar (IPI-145-07)

Resultat	Duvelisib N = 95	Ofatumumab N = 101
PFS per IRC		
Median-PFS (95 % KI), månader ^a	16,4 (12,0; 20,5)	9,1 (7,9; 10,7)
Risikkvot (95 % KI), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,4 (0,27; 0,59)	
p-värde	<0,0001	
Responsfrekvens per IRC		
Objektiv responsfrekvens, n (%) ^c (95 % KI)	75 (78,9) (70,7; 87,1)	39 (38,6) (29,1; 48,1)
Fullständig respons, n (%)	0	0
Partiell respons, n (%)	75 (78,9)	39 (38,6)
p-värde	<0,0001	
Total överlevnad ^d		
Medianöverlevnad (95 % KI), månader ^a	45,2 (35,9; 59,7)NE	46,9 (33,3; 75,0)
Risikkvot (95 % KI), ^b Duvelisib/ofatumumab p-värde	1,1 (0,7; 1,6) 0,6065	

Förkortningar KI = konfidensintervall; IRC = oberoende granskningskommitté; PFS = progressionsfri överlevnad

^a Kaplan-Meier-estimat

^b Cox stratifierade proportionella riskmodell med hjälp av randomiseringsstrata som används för randomisering

^c IWCLL eller reviderade IWG-responskriterier, med modifiering för behandlingsrelaterad lymfocytos

^d Analysen av total överlevnad inkluderar data från personer som fick ofatumumab i studien och senare fick duvelisib i en uppföljningsstudie, baserat på intent-to-treat-analys. Den totala överlevnaden bland personerna i båda grupperna fortsatte att övervakas efter det att den randomiserade behandlingen hade avbrutits, oavsett om efterföljande behandling erhöles eller inte. Total överlevnad har uppdaterats enligt den slutliga analysen, med alla personer utanför studien.

Tabell 4: Sammanfattning av PFS och responsfrekvenser vid gruppvis behandling av patienter som genomgått minst två föregående behandlingar – (IPI-145-07)

Resultat per IRC	Duvelisib	Ofatumumab
17p-deletion/TP53-mutation	N = 29	N = 30
Median-PFS (95 % KI), månader ^a	12,8 (8,9; 22,1)	8,7 (5,3; 12,6)
Risikkvot (95 % KI), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,36 (0,18; 0,72)	
Total responsfrekvens, (95 % KI) ^c	72,4 (56,1; 88,7)	36,7 (19,4; 53,9)
Ålder ≥ 65	N = 68	N = 69
Median-PFS (95 % KI), månader ^a	16,4 (10,4; 24,0)	9,2 (8,7; 10,8)
Risikkvot (95 % KI), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,38 (0,24; 0,61)	
Total responsfrekvens, (95 % KI) ^c	77,9 (68,1; 87,8)	39,1 (27,6; 50,6)
Omuterad IGHV	N = 65	N = 70
Median-PFS (95 % KI), månader ^a	17,4 (12,0; 24,0)	9,0 (7,3; 10,7)
Risikkvot (95 % KI), ^b Duvelisib/ofatumumab	0,27 (0,17; 0,45)	
Total responsfrekvens, (95 % KI) ^c	86,2 (77,8; 94,6)	40 (28,5; 51,5)

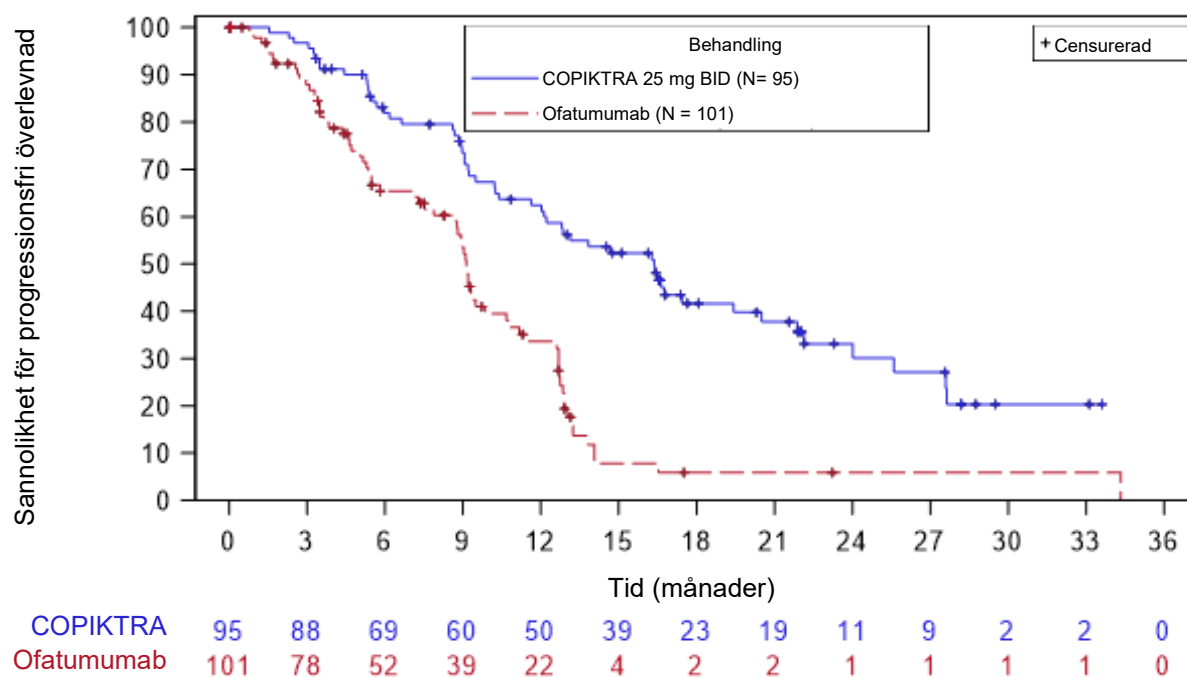
Förkortningar KI = konfidensintervall; IRC = oberoende granskningskommitté ; PFS = progressionsfri överlevnad

^a Kaplan-Meier-estimat

^b Cox proportionella riskmodell

^c IWCLL eller reviderade IWG-responskriterier, med modifiering för behandlingsrelaterad lymfocytos

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för PFS per IRC hos patienter som genomgått minst två föregående behandlingar (IPI-145-07)



Klinisk effektivitet vid recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom (FL)

IPI-145-06

Effektiviteten hos patienter med tidigare behandlad FL baseras på en enskild prövning vid flera institutioner (studie IPI-145-06). I denna studie administrerades duvelisib 25 mg BID till 129 patienter med indolent non-Hodgkins lymfom av B-cellstyp (iNHL, inklusive: FL, n = 83; SLL, n = 28; och marginalzonslymfom [MZL], n = 18) som var refraktära mot rituximab och antingen kemoterapi eller radioimmunoterapi. Refraktär sjukdom definierades som mindre än partiell remission eller återfall inom sex månader efter den sista dosen. Prövningen inkluderade inte patienter med FL av grad 3b, stor cellomvandling, tidigare allogen transplantation och tidigare exponering för en PI3K-hämmare eller en Brutons tyrosinkinashämmare.

Medianåldern var 65 år (intervall: 30 till 90 år), där 50 procent av personerna var över 65 år och 14 procent av personerna var 75 år eller äldre, 68 procent var män, och 40 procent hade utbredd sjukdom som bedömdes mot utgångsvärdet (målförändring ≥ 5 cm). Patienterna hade i genomsnitt gått igenom tre tidigare behandlingsomgångar (intervall: 1 till 18), där 96 procent var refraktära mot den senaste behandlingen och 77 procent var refraktära mot två eller flera behandlingsomgångar. Nittioåtta procent (98 procent) av patienterna var refraktära mot rituximab och 91 procent var refraktära mot ett alkyliserande medel. De flesta patienter (cirka 75 procent) upplevde ett tidigt återfall (svarade inte på behandlingen, progressiv sjukdom eller nästa behandling gavs inom 2 år) efter den första behandlingen. Mediantiden från initial diagnos var 4,5 år (intervall 4 månader till 27 år). De flesta patienter (95 procent) hade ett prestandaresultat enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) på 0 eller 1.

Medianvaraktigheten vid exponering för duvelisib uppgick till 7 månader (intervall: 0,4 till 45,5), där 53 procent av patienterna fick duvelisib i minst 6 månader och 26 procent fick duvelisib i minst 12 månader.

Effektiviteten baserades på det primära effektmåttet för total responsfrekvens. Sekundära effektmått utgjordes av progressionsfri överlevnad, responsvaraktighet bedömd av en IRC och total överlevnad (5).

Tabell 5: Effektivitet hos patienter som genomgått minst två föregående behandlingar, recidiverande eller refraktärt FL (IPI-145-06)

Effektmått	
FL	N = 73
Total responsfrekvens, n (%) ^a	29 (40)
95 % KI	(31, 54)
Fullständig respons, n (%)	0
Partiell respons, n (%)	29 (40)
Responsvaraktighet	
Intervall, månader	0,0 ⁺ till 41,9
Responsvaraktighet, median (95 % KI), månader ^b	10,01 (6,3; NE)

Förkortningar KI = konfidensintervall; IRC = oberoende granskningskommitté

^a Per IRC enligt de reviderade internationella arbetsgruppskriterierna

^b Kaplan-Meier-estimat

⁺ Betecknar censurerad observation

Äldre

De kliniska prövningarna med duvelisib inkluderade 270 patienter (61 procent) som var 65 år och äldre, och 104 (24 procent) som var 75 år och äldre. Inga större skillnader i effektivitet eller säkerhet observerades mellan patienter som var yngre än 65 år och patienter som var 65 år och äldre. Inga specifika dosjusteringar krävs för äldre patienter (ålder ≥ 65 år) (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för duvelisib för behandling av elakartade mogna B-celler för alla grupper i den pediatrika populationen, från nyfödda till yngre än 18 år (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Duvelisib-exponeringen ökade på ett dosproportionerligt sätt med ett dosintervall på 8 mg till 75 mg (0,3 till 3 gånger den rekommenderade dosen) efter en engångsdos. Dosproportionalitet fastställdes inte efter multipla doser.

Vid stationärt tillstånd efter administrering av 25 mg BID duvelisib till patienter uppgick den geometriska genomsnittliga (CV%) maxkoncentrationen ($C_{\max}$) till 1,5 (64 procent) $\mu\text{g/mL}$ och AUC till 7,9 (77 procent) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$.

Absorption

Biotillgängligheten hos 25 mg duvelisib efter en enstaka peroral dos hos friska försökspersoner var 42 procent. Den genomsnittliga tiden till toppkoncentration ($T_{\max}$) observerades vid 1–2 timmar hos patienterna.

Effekt av föda

Duvelisib kan administreras utan hänsyn till matintag. Vid administrering av en engångsdos duvelisib med en måltid som innehöll mycket fett (fettet stod för omkring 50 procent av måltidens totala kaloriinnehåll) sänktes $C_{\max}$ med cirka 37 procent, och AUC sänktes med cirka 6 procent, jämfört med ett fastande tillstånd.

Distribution

Duvelisibs proteinbindning överskrider 95 procent. Den genomsnittliga blodplasmakvoten var 0,5. Det geometriska medelvärdet (CV%) för märkbar distributionsvolym vid stationärt tillstånd (V_{ss}/F) är 28,5 L (62 procent).

Metabolism

Duvelisib bryts främst ned av cytokromt P450 CYP3A4. Den främsta metaboliten är IPI-656, som är farmakologiskt inaktiv vid kliniskt observerade exponeringsnivåer.

Eliminering

Det geometriska medelvärdet (CV%) för märkbar systemclearance vid stationärt tillstånd är 4,2 L/hr (56 procent) hos patienter med lymfom eller leukemi. Det geometriska medelvärdet (CV%) för duvelisibs halveringstid är 4,7 timmar (57 procent) under 0–8 timmar efter dosen.

Exkretion

Efter en peroral engångsdos på 25 mg av radioaktivt märkt duvelisib utsöndrades 79 procent av radioaktiviteten i avföringen (11 procent oförändrat) och 14 procent utsöndrades i urinen (1 procent oförändrat). Dessa data har fastställts hos friska personer.

In vitro-studier om interaktion mellan läkemedel

Duvelisib är ett substrat till P-glycoprotein (P-gp) och ett bröstcancerresistent protein (BCRP). Duvelisib absorberas lätt efter peroral dos och därför förväntas inga kliniskt relevanta effekter av P-gp- och BCRP-hämmare.

In vitro-studier kombinerade med mänskliga in vivo-farmakokinetiska data antydde att kliniskt relevant interaktion mellan duvelisib och dess främsta metabolit IPI-656 och substrat av OAT1,

OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP eller P-gp är osannolik. Interaktionsstudier med Pgp, BCRP och CYP2C8 anses därför inte vara nödvändiga.

Både duvelisib och IPI-656 konstaterades vara direkta hämmare av CYP2C8 och CYP3A4 liksom metabolismberoende hämmare av CYP3A4 (Se avsnitt 4.5). Simuleringar visade att vid subterapeutiska doser kan duvelisib vara en mild hämmare av CYP2C8, vilket inte anses kunna leda till kliniskt relevant interaktion.

Särskilda populationer

Ålder (18 till 90 år), kön, etniskt ursprung, nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 23 till 80 mL/min), nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass A, B och C) och kroppsvikt (40 till 154 kg) hade ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen för duvelisib.

Duvelisibs farmakokinetiska egenskaper var mycket varierande hos personer med måttlig och mycket nedsatt leverfunktion. Det geometriska medelvärde för duvelisib $AUC_{0-\infty}$ hos personer med mild, måttlig och mycket nedsatt leverfunktion var lägre (inom 20 procent) än vid den exponering som observerades hos friska personer, och anses inte vara kliniskt relevant. Exponeringen hos personer med måttlig och stor nedsättning var mycket varierande (CV% 46–67 procent) och dessa patienter bör övervakas noga för biverkningar (se avsnitt 4.4).

Exponeringen hos cancerpatienter var cirka 2 gånger högre än den exponering som observerades hos friska personer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid studier av toxicitet vid upprepad dosering hos råttor och makaker utgjordes biverkningarna främst av förväntad förvärrad farmakologi, inklusive biverkningar på lymfvävnader, benmärg och blodparametrar vid exponering för fri duvelisib vid 8 till 16 gånger dosen, vilket motsvarade ett totalt intag på 2 till 11 gånger den maximala rekommenderade mänskliga dosen på 25 mg BID hos människor.

Duvelisib orsakade inte genetiska skador vid in vitro- eller in vivo-försök.

Vid toxicitetsstudier av dosintervall och central embryofetal utveckling hos råttor och kaniner förorsakades embryofetal utvecklingstoxicitet bara vid plasmafria exponeringsmarginaler på >25 gånger 25 mg BID hos människor (maximal rekommenderad mänsklig dos), motsvarande fyra till fem gånger de totala plasmakoncentrationerna.

Några fertilitetsstudier av duvelisib har inte utförts. Histologiska upptäckter hos han- och honråttor observerades vid studier av toxicitet vid upprepad dosering och inkluderade testiklar (epitelatrofi hos sädesledarna, viktnedgång, mjuka testiklar), liksom bitestiklar (liten storlek, oligo/aspermi) hos hanar och äggstockar (viktnedgång) och livmoder (atrofi) hos honor.

Några karcinogenicitetsstudier av duvelisib har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Kolloidal kiseldioxid

Krospovidon

Magnesiumstearat

Mikrokristallin cellulosa

Kapselns skal

Gelatin
Titandioxid (E 171)
Röd järnoxid (E 172)

Svart tryckfärg
Shellack
Svart järnoxid (E 172)
Propylenglykol
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Copiktra 15 mg hårda kapslar

5 år

Copiktra 25 mg hårda kapslar

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Copiktra 15 mg hårda kapslar

Barnskyddande PVC-PE-PCTFE/blister av aluminium.
Förpackningsstorlek: Förpackning för 28 dagars bruk med 56 kapslar (2 blister med 28 kapslar vardera).

Copiktra 25 mg hårda kapslar

Barnskyddande PVC-PE-PCTFE/blister av aluminium.
Förpackningsstorlek: Förpackning för 28 dagars bruk med 56 kapslar (2 blister med 28 kapslar vardera).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1542/001

EU/1/21/1542/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 maj 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>..

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Copiktra 15 mg hårda kapslar
duvelisib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 15 mg duvelisib (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 hårda kapslar (2 blister med 28 kapslar vardera)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1542/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Copiktra 15 mg kapslar

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTRETS YTTERFÖRPACKNING

YTTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Copiktra 15 mg hårda kapslar
duvelisib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 15 mg duvelisib (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

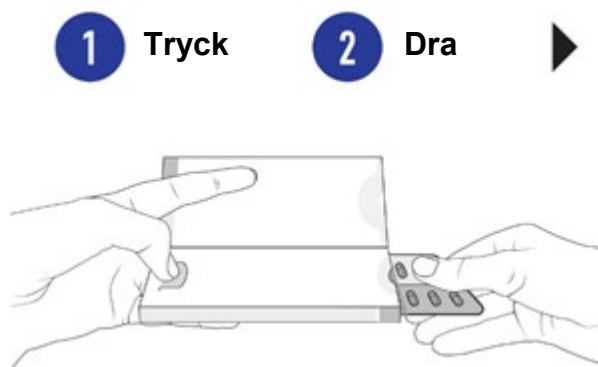
4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

1. Tryck och håll in



SÅ HÄR ÖPPNAR DU FÖRPACKNINGEN

1. Tryck försiktigt på knappen med tumnageln och håll in knappen.
2. Ta ut läkemedelskortet.
3. Hitta rätt tablett för dagen på blistret. Tryck ut och ta tabletten.
4. För att stänga, sätt tillbaka blistret i förpackningen.

2. Dra här

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1542/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Copiktra 15 mg hårda kapslar
duvelisib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Secura Bio Limited

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Copiktra 25 mg hårda kapslar
duvelisib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 25 mg duvelisib (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 hårda kapslar (2 blister med 28 kapslar vardera)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1542/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Copiktra 25 mg kapslar

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTRETS YTTERFÖRPACKNING

YTTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Copiktra 25 mg hårda kapslar
duvelisib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 25 mg duvelisib (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

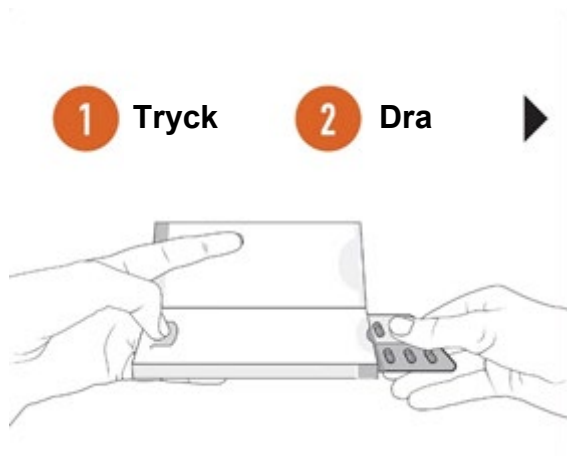
4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

1. Tryck och håll in



SÅ HÄR ÖPPNAR DU FÖRPACKNINGEN

1. Tryck försiktigt på knappen med tumnageln och håll in knappen.
2. Ta ut läkemedelskortet.
3. Hitta rätt tablett för dagen på blistret. Tryck ut och ta tablett.
4. För att stänga, sätt tillbaka blistret i förpackningen.

2. Dra här

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1542/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Copiktra 25 mg hårda kapslar
duvelisib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Secura Bio Limited

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER<, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Copiktra 15 mg hårda kapslar

Copiktra 25 mg hårda kapslar
duvelisib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Copiktra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Copiktra
3. Hur du tar Copiktra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Copiktra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Copiktra är och vad det används för

Copiktra är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen duvelisib. Det blockerar effekterna av de enzymer som B-lymfocyter (en slags vit blodkropp) behöver för att växa och överleva. Dessa enzymer är överaktiva i vissa cancerogena vita blodkroppar och genom att blockera dem kan Copiktra döda och minska antalet cancerogena B-lymfocyter.

Copiktra används för att behandla cancer i B-lymfocyter, så kallad

- kronisk lymfatisk leukemi (eller småcelligt lymfocytärt lymfom), och
- follikulärt lymfom.

Vid dessa sjukdomar förökar sig B-lymfocyterna för snabbt och lever för länge, så att det blir för många av dem i blodet eller lymfkörtlarna. Copiktra används när patienterna tidigare har genomgått minst två föregående behandlingar som inte fungerade eller som inte längre fungerar.

2. Vad du behöver veta innan du tar Copiktra

Ta inte Copiktra

- om du är allergisk mot duvelisib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker, tala med läkare innan du tar Copiktra.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Copiktra

- om du har en infektion – denna måste behandlas innan du börjar ta Copiktra
- om du har tarmproblem

- om du har lung- eller andningsproblem

Infektioner

Det är vanligt med infektioner under behandling med Copiktra. Dessa kan bli allvarliga och livshotande. Berätta omedelbart för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har feber, frossa eller andra tecken på infektion under behandling med Copiktra. Din läkare kan förskriva andra typer av läkemedel medan du tar Copiktra, för att förhindra vissa typer av infektioner.

Diarré eller inflammation i tarmarna

Det är vanligt med inflammation i tarmarna (kolit) under behandling med Copiktra, som kan bli allvarlig och livshotande. Berätta omedelbart för läkare eller apotekspersonal om du får ny eller förvärrad diarré, slemmig eller blodig avföring eller om du får kraftig buksmärta (magknip). Läkare eller apotekspersonal bör ordinera läkemedel för att bota diarrén och kontrollera dig minst en gång i veckan. Om diarrén är allvarlig eller om läkemedel mot diarré inte fungerar kan du behöva behandlas med ett steroidläkemedel.

Hudreaktioner

Copiktra kan orsaka utslag och andra hudreaktioner som kan bli allvarliga och livshotande. Berätta direkt för läkare eller apotekspersonal om du får nya eller förvärrade hudutslag eller andra hudreaktioner under behandlingen med Copiktra:

- Smärtsamma ömma punkter eller sår på hud, läppar eller i munnen
- Kraftiga utslag med blåsor eller flagande hud
- Utslag med klåda
- Utslag med feber

Din läkare kan behöva ordinera läkemedel, inklusive steroidläkemedel, för att behandla dina utslag eller andra hudreaktioner.

Lunginflammation

Copiktra kan orsaka allvarlig inflammation i lungorna som kan vara livshotande. Berätta direkt för läkare eller apotekspersonal om du får ny eller förvärrad hosta, eller svårt att andas. Din läkare kan utföra tester för att kontrollera dina lungor om du har andningsproblem. Din läkare kan behandla dig med ett steroidläkemedel om du får en inflammation i lungorna som inte beror på en infektion.

Förhöjda leverenzymnivåer

Copiktra kan förändra levervärdet i dina blodprover. Din läkare kommer att kontrollera dina levervärden under behandlingen med Copiktra. Berätta omedelbart för din läkare om du upplever symptom på leverproblem, till exempel gul hy eller gula ögonvitor (gulsot), buksmärta, blåmärken, eller om du blöder mer eller lättare än vanligt.

Blodvärde

Ett lågt antal vita blodkroppar (neutropeni) och ett minskat antal röda blodkroppar (anemi) kan observeras hos patienter som behandlas med Copiktra. Båda tillstånden kan vara allvarliga. Din läkare kommer att kontrollera dina blodvärden regelbundet. Berätta omedelbart för din läkare om du får feber eller upplever några tecken på infektion, om du känner dig trött eller yr, eller om du får huvudvärk.

Om du upplever några av ovannämnda allvarliga biverkningar under behandlingen med Copiktra kan din läkare pausa behandlingen, ändra din dos av Copiktra eller helt stoppa behandlingen med Copiktra.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Läkemedlet har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Copiktra

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta beror på att Copiktra kan påverka hur vissa andra läkemedel fungerar, och ibland kan vissa andra läkemedel påverka hur Copiktra fungerar.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- **Alfentanil, fentanyl, metadon, buprenorfin/naloxon**, läkemedel som används för smärtlindring.
- **Alfuzosin**, ett läkemedel som används för att behandla förstörd prostata.
- **Amiodaron, bepridil, disopyramid, lidokain, kinidin**, läkemedel som används för att behandla hjärtproblem.
- **Amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil**, läkemedel som används för att behandla högt blodtryck och hjärtproblem.
- **Amprenavir, atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir**, läkemedel som används för att behandla hivinfektioner.
- **Aprepitant**, ett läkemedel som används för att förhindra kräkning.
- **Boceprevir, telaprevir**, läkemedel som används för att behandla hepatit C.
- **Bosentan**, ett läkemedel som används för att behandla pulmonell hypertension, en lungsjukdom som gör det svårt att andas.
- **Budesonid, flutikason**, steroidläkemedel som används för att behandla hösnuva och astma, och **salmeterol**, som används för att behandla astma.
- **Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, läkemedel som används för att behandla störningar i nervsystemet.
- **Karbamazepin, mefenytin, fenytoin**, läkemedel som används för att förhindra krampfall.
- **Ciklosporin, sirolimus, takrolimus**, läkemedel som används för att förhindra organavstötning efter transplantation.
- **Ciprofloxacin, klaritromycin, erytromycin, nafcillin, telitromycin**, läkemedel som används för att behandla bakterieinfektioner.
- **Cisaprid**, ett läkemedel som används för att lindra vissa magproblem.
- **Kolkicin**, ett läkemedel som används för att behandla gikt.
- **Konivaptan**, ett läkemedel som används för att behandla hjärtproblem.
- **Dabigatran, warfarin**, läkemedel som används för att förhindra blodproppar.
- **Dasatinib, imatinib, nilotinib, paklitaxel, vinblastin, vinkristin**, läkemedel som används för att behandla cancer.
- **Dihydroergotamin, ergotamin**, läkemedel som används mot migrän.
- **Flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol eller vorikonazol**, läkemedel som används för att behandla svampinfektioner.
- **Midazolam, triazolam**, när det tas via munnen för att motverka sömnsvårigheter eller lindra ångest.
- **Modafinil**, ett läkemedel som används för att behandla extrem trötthet.
- **Hormonella preventivmedel (p-piller eller implantat)**, som används för att förhindra graviditet.
- **Pimozid**, ett läkemedel som används för att behandla onormala tankar eller känslor.
- **Kvetiapin**, ett läkemedel som används för att behandla schizofreni, bipolär sjukdom eller allvarlig depression.
- **Rifabutin, rifampicin**, läkemedel som används för att behandla bakterieinfektioner, inklusive tuberkulos.
- **Sildenafil, tadalafil**, läkemedel som används för att behandla impotens och pulmonell hypertension, en lungsjukdom som gör det svårt att andas.
- **Statinläkemedel, såsom atorvastatin, lovastatin eller simvastatin**, som används för att reducera kolesterol.
- **Johannesört (*Hypericum perforatum*)**, ett växtbaserat läkemedel som används vid lätt nedstämdhet och lindrig oro.
- **Trazodon**, ett läkemedel som används för att behandla depression.

Copiktra med mat och dryck

Undvik att dricka grapefruktjuice. Grapefruktjuice kan påverka Copiktras funktion.

Graviditet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel. Ta ett graviditetstest innan du börjar ta Copiktra.

Copiktra bör inte användas under graviditet.

Om du blir gravid under behandling med Copiktra ska du upplysa din läkare om detta så snart som möjligt.

Amning

Det är inte känt om Copiktra passerar över i bröstmjölken. Du ska inte amma under behandling med Copiktra och i minst en månad efter din sista dos.

Preventivmedel

Använd effektiva preventivmedel, som inbegriper två former av tillförlitliga preventivmedel, under behandlingen och minst en månad efter den sista dosen Copiktra.

P-piller

Det är inte känt om Copiktra minskar effekten av p-piller. Om du tar p-piller medan du behandlas med Copiktra måste du också använda en preventivmetod av barriärtyp (t.ex. kondom). Be din läkare om råd.

Körförmåga och användning av maskiner

Copiktra förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

3. Hur du tar Copiktra

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Kontrollera med din läkare om du är osäker.

Den rekommenderade dosen av Copiktra är 25 mg peroralt två gånger dagligen. Din läkare kan dock ändra din dos av Copiktra eller be dig att sluta ta Copiktra om du upplever vissa biverkningar. Ändra inte din dos och sluta inte att ta Copiktra utan att tala med din läkare först.

Svälj kapslarna hela.

Du får inte dela, krossa eller tugga kapslarna. Ta Copiktra tillsammans med mat eller mellan måltiderna. Berätta för läkare eller vårdgivare om du har problem med att svälja dessa kapslar.

Om du har tagit för stor mängd av Copiktra

Om du har tagit för mycket Copiktra, kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal eller gå till närmaste akutmottagning. Ta med läkemedlet och denna bipacksedel så att du lätt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Copiktra

Försök att inte missa att ta Copiktra. Om du missar att ta Copiktra med mindre än sex timmar ska du ta den missade dosen direkt. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Om en dos missas med mer än sex timmar ska du vänta och ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Ta inte dubbel dos för att kompensera för den glömda dosen.

Om du slutar att ta Copiktra

Sluta inte ta detta läkemedel om inte läkaren ber dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga.

Tala genast med läkare om du upplever något av följande:

- Feber, frossa eller andra tecken på infektion
- Ny eller förvärrad diarré, slemmig eller blodig avföring eller kraftig buksmärta (magknip)
- Nya eller förvärrade hudutslag eller andra hudreaktioner, inklusive
 - smärtsamma ömma punkter eller sår på hud, läppar eller i munnen
 - allvarliga utslag med blåsor eller flagande hud
 - utslag med klåda och/eller feber
- ny eller förvärrad hosta eller andningssvårigheter

Andra biverkningar

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- Infektioner i de övre och nedre luftvägarna, lunginfektion (pneumoni)
- Minskat antal vita blodkroppar (neutropeni)
- Minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- Minskat antal celler i blodet som hjälper blodet att levera sig (trombocytopeni)
- Nedsatt aptit
- Huvudvärk
- Andfåddhet (dyspné)
- Hosta
- Inflammation i tarmarna (kolit), diarré (vattnig, lös eller mjuk avföring), kräkning, illamående, magknip
- Svårigheter att få ut avföringen (förstoppning)
- Hudutslag, ibland med blåsor
- Muskelvärk, benvärk (muskuloskeletal smärta) och ledvärk (artragi)
- Feber
- Trötthet eller känsla av svaghet
- Ökad nivå av ett särskilt protein i blodet som mäter bukspottskörtelns funktion
- Förhöjda leverenzymnivåer som konstateras vid blodprov

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- Infektion som kan sprida sig till vitala organ och gör att de slutar fungera som de ska (sepsis)
- Lunginflammation (pneumonit, som kännetecknas av hosta och andningssvårigheter)

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- Allvarliga och möjligtvis livshotande tillstånd där huden lossnar (toxisk epidermal nekrolys), Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsutslag med ökat antal vita blodkroppar (eosinofili) och symtom som påverkar hela kroppen

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i **bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Copiktra ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras under 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är duvelisib. Varje hård kapsel innehåller 15 mg eller 25 mg duvelisib (som monohydrat).
- Övriga innehållsämnen är:
Kapselinnehåll: kolloidal kiseldioxid, krospovidon, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa.
Kapselns skal: gelatin, titanoxid (E 171), järnoxidrött (E 172).
Svart tryckfärg: shellack, järnoxidsvart (E 172), propylenglykol, ammoniumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Copiktra 15 mg hårda kapslar

- Ogenomskinlig rosa kapsel med ”duv 15 mg” tryckt på kroppen i svart bläck.
- Förpackningsstorlek: Förpackning för 28 dagars bruk med 56 kapslar (2 blister med 28 kapslar vardera).

Copiktra 25 mg hårda kapslar

- Ogenomskinlig kapsel med vit till benvit kropp och orange topp med ”duv 25 mg” tryckt på kroppen i svart bläck.
- Förpackningsstorlek: Förpackning för 28 dagars bruk med 56 kapslar (2 blister med 28 kapslar vardera).

Innehavare av godkännande för försäljning

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irland

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.