

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE

PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar COPIKTRA de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para COPIKTRA.

COPIKTRA® (duvelisib), cápsulas para uso oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2018

ADVERTENCIA: TOXICIDADES GRAVES Y MORTALES: INFECCIONES, DIARREA O COLITIS, REACCIONES CUTÁNEAS y NEUMONITIS

Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencia entero

- Se produjeron infecciones graves y/o mortales en el 31 % de los pacientes tratados con COPIKTRA. Controle para detectar signos y síntomas de infección. Suspenda COPIKTRA si hay sospecha de infección. (5.1)
- Se produjo diarrea o colitis grave y/o mortal en el 18 % de los pacientes tratados con COPIKTRA. Controle para detectar el desarrollo de diarrea o colitis grave. Suspenda COPIKTRA. (5.2)
- Se produjeron reacciones cutáneas graves y/o mortales en el 5 % de los pacientes tratados con COPIKTRA. Suspenda COPIKTRA. (5.3)
- Se produjo neumonitis grave y/o mortal en el 5 % de los pacientes tratados con COPIKTRA. Controle para detectar la presencia de síntomas pulmonares e infiltrados intersticiales. Suspenda COPIKTRA. (5.4)

INDICACIONES Y USO

COPIKTRA es un inhibidor de la cinasa indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico pequeño (LLP) recidivantes o refractarios después de al menos dos terapias previas. (1.1)
- Linfoma folicular (LF) recidivante o refractario después de al menos dos terapias sistémicas previas. (1.2).

Esta indicación está aprobada en virtud de la aprobación acelerada con base en la tasa de respuesta general. La aprobación permanente para esta indicación puede depender de la verificación y la descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: TOXICIDADES GRAVES Y MORTALES: INFECCIONES, DIARREA O COLITIS, REACCIONES CUTÁNEAS y NEUMONITIS

1 INDICACIONES Y USO

1.1 LLC o LLP

1.2 FL

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Administración de dosis

2.2 Profilaxis recomendada

2.3 Modificaciones de la dosis para las reacciones adversas

2.4 Modificación de la dosis para el uso concomitante con inhibidores del CYP3A4

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Infecciones

5.2 Diarrea o colitis

5.3 Reacciones cutáneas

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

25 mg por vía oral, dos veces al día. Modifique la dosis por toxicidad. (2.1, 2.2)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 25 mg, 15 mg. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Hepatotoxicidad: Controle la función hepática. (5.5)
- Neutropenia: Controle los recuentos sanguíneos. (5.6)
- Toxicidad embriofetal: COPIKTRA puede provocar daño fetal. Informe a los pacientes del riesgo potencial para el feto e indiqueles que usen un método anticonceptivo eficaz. (5.7)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) son diarrea o colitis, neutropenia, erupción, fatiga, pirexia, tos, náuseas, infección de las vías respiratorias superiores, neumonía, dolor musculoesquelético y anemia. (6)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Verastem, Inc. (Verastem) al 877-7RXVSTM o 1-877-779-8786, o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los EE. UU. al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inductores del CYP3: evite la administración conjunta con inductores potentes del CYP3A. (7.1)
- Inhibidores del CYP3A: controle para detectar toxicidades de COPIKTRA cuando se administre en forma conjunta con inhibidores potentes o moderados del CYP3A. Reduzca la dosis de COPIKTRA a 15 mg dos veces al día cuando se administre de manera conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4. (7.1)
- Sustratos del CYP3A: controle para detectar signos de toxicidades cuando se administre COPIKTRA en forma conjunta con sustratos del CYP3A sensibles. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: Aconseje a las mujeres que no amamenten. (8.2)

Consulte 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 07/2019

5.4 Neumonitis

5.5 Hepatotoxicidad

5.6 Neutropenia

5.7 Toxicidad embriofetal

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efectos de otros fármacos sobre COPIKTRA

7.2 Efectos de COPIKTRA sobre otros fármacos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**
- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 14 EFICACIA CLÍNICA**
- 14.1 Eficacia en LLC/LLP recidivante
- 14.2 Eficacia en LF recidivante

- 16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**
- 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

* No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: TOXICIDADES GRAVES Y MORTALES: INFECCIONES, DIARREA O COLITIS, REACCIONES CUTÁNEAS y NEUMONITIS

- Se produjeron infecciones graves y/o mortales en el 31 % de los pacientes tratados con COPIKTRA. Controle para detectar signos y síntomas de infección. Suspenda COPIKTRA si hay sospecha de infección (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).
- Se produjo diarrea o colitis grave y/o mortal en el 18 % de los pacientes tratados con COPIKTRA. Controle para detectar el desarrollo de diarrea o colitis grave. Suspenda COPIKTRA (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).
- Se produjeron reacciones cutáneas graves y/o mortales en el 5 % de los pacientes tratados con COPIKTRA. Suspenda COPIKTRA (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*).
- Se produjo neumonitis grave y/o mortal en el 5 % de los pacientes tratados con COPIKTRA. Controle para detectar la presencia de síntomas pulmonares e infiltrados intersticiales. Suspenda COPIKTRA (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*).

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico pequeño (LLP)

COPIKTRA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC o LLP recidivantes o refractarios después de al menos dos terapias previas.

1.2 Linfoma folicular (LF)

COPIKTRA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LF recidivante o refractario después de al menos dos terapias sistémicas previas.

Esta indicación está aprobada en virtud de la aprobación acelerada en función de la tasa de respuesta general (overall response rate, ORR) (*consulte Estudios clínicos [14.2]*); la aprobación permanente de esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Administración de dosis

La dosis recomendada de COPIKTRA es 25 mg administrados como cápsulas orales dos veces al día con o sin alimentos. Un ciclo consta de 28 días. Las cápsulas deben tragarse enteras. Indique a los pacientes que no deben abrir, romper ni masticar las cápsulas.

Indique a los pacientes que si se omite una dosis por menos de 6 horas, deben tomar la dosis omitida de inmediato y tomar la siguiente dosis como de costumbre. Si se omite una dosis por más de 6 horas, indique a los pacientes que esperen y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.

2.2 Profilaxis recomendada

Proporcione profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* (PJP) durante el tratamiento con COPIKTRA. Después de la finalización del tratamiento con COPIKTRA, continúe la profilaxis para PJP hasta que el recuento absoluto de linfocitos T CD4+ sea mayor que 200 células/μl.

Suspenda COPIKTRA en los pacientes con sospecha de PJP de cualquier grado, y discontinúe si se confirma PJP.

Considere antivirales profilácticos durante el tratamiento con COPIKTRA para prevenir la infección por citomegalovirus (CMV), incluida reactivación del CMV.

2.3 Modificaciones de la dosis para las reacciones adversas

Maneje las toxicidades según la [Tabla 1](#) con reducción de la dosis, suspensión del tratamiento o la discontinuación de COPIKTRA.

Tabla 1. Modificaciones de la dosis de COPIKTRA y manejo de la toxicidad

Toxicidad	Grado de la reacción adversa	Manejo recomendado
Reacciones adversas no hematológicas		
Infecciones	Infección de grado 3 o más	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda COPIKTRA hasta que se resuelva Reanude al mismo nivel de dosis o a una dosis reducida (consulte la Tabla 2)
	Infección clínica por CMV o viremia (prueba positiva de antígeno o de PCR)	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda COPIKTRA hasta que se resuelva Reanude al mismo nivel de dosis o a una dosis reducida (consulte la Tabla 2) Si se reanuda COPIKTRA, controle a los pacientes para detectar la reactivación del CMV (por prueba de antígeno o de PCR) al menos mensualmente
	PJP	<ul style="list-style-type: none"> Por sospecha de PJP, suspenda COPIKTRA hasta que se evalúe Por PJP confirmada, discontinúe COPIKTRA
Diarrea o colitis no infecciosa	Diarrea leve/moderada (Grado 1-2, hasta 6 deposiciones más por día en comparación con el inicio) y sensible a agentes antidiarreicos,	<ul style="list-style-type: none"> Ningún cambio en la dosis Inicie la terapia de apoyo con agentes antidiarreicos según corresponda Controle al menos una vez por semana hasta que se haya resuelto
	O colitis asintomática (Grado 1)	
	Diarrea leve/moderada (Grado 1-2, hasta 6 deposiciones más por día en comparación con el inicio)	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda COPIKTRA hasta que se resuelva Inicie terapia de apoyo con corticosteroides de acción entérica (p. ej., budesonida)

Toxicidad	Grado de la reacción adversa	Manejo recomendado
	que no responde a agentes antidiarreicos	<ul style="list-style-type: none"> Controle al menos una vez por semana hasta que se haya resuelto Reanude a una dosis reducida (consulte la Tabla 2)
	Dolor abdominal, heces con moco o sangre, cambio en los hábitos intestinales, signos peritoneales, O diarrea grave (Grado 3, >6 deposiciones más por día en comparación con el inicio)	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda COPIKTRA hasta que se resuelva Inicie la terapia de apoyo con corticoesteroides de acción entérica (p. ej., budesonida) o corticoesteroides sistémicos Controle al menos una vez por semana hasta que se haya resuelto Reanude a una dosis reducida (consulte la Tabla 2) Para diarrea de Grado 3 o colitis recurrente de cualquier grado, discontinúe COPIKTRA
	Potencialmente mortal	<ul style="list-style-type: none"> Discontinúe COPIKTRA
Reacciones cutáneas	Grado 1-2	<ul style="list-style-type: none"> Ningún cambio en la dosis Inicie la atención de apoyo con emolientes, antihistamínicos (para el prurito) o corticoesteroides tópicos Controle atentamente
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda COPIKTRA hasta que se resuelva Inicie la atención de apoyo con emolientes, antihistamínicos (para el prurito) o corticoesteroides tópicos Controle al menos una vez por semana hasta que se haya resuelto Reanude a una dosis reducida (consulte la Tabla 2) Si la reacción cutánea grave no mejora, empeora o reaparece, discontinúe COPIKTRA
	Potencialmente mortal	<ul style="list-style-type: none"> Discontinúe COPIKTRA
	SJS, TEN, DRESS (cualquier grado)	<ul style="list-style-type: none"> Discontinúe COPIKTRA
Neumonitis sin sospecha de causa infecciosa	Neumonitis sintomática moderada (Grado 2)	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda COPIKTRA Trate con terapia con corticoesteroides sistémicos Si la neumonitis se recupera a Grado 0 o 1, COPIKTRA puede reanudarse en una dosis reducida (consulte la Tabla 2) Si se repite la neumonitis no infecciosa o el paciente no responde a la terapia con corticoesteroides, discontinúe COPIKTRA
	Neumonitis grave (Grado 3) o potencialmente mortal	<ul style="list-style-type: none"> Discontinúe COPIKTRA Trate con terapia con corticoesteroides sistémicos
Aumento de la ALT/AST	3 a 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) (Grado 2)	<ul style="list-style-type: none"> Mantenga la dosis de COPIKTRA Controle al menos una vez por semana hasta que regrese a <3 veces el ULN

Toxicidad	Grado de la reacción adversa	Manejo recomendado
	>5 a 20 veces el ULN (Grado 3)	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda COPIKTRA y controle al menos una vez por semana hasta que regrese a <3 veces el ULN Reanude COPIKTRA a la misma dosis (primera aparición) o a una dosis reducida para una aparición posterior (consulte la Tabla 2)
	>20 veces el ULN (Grado 4)	<ul style="list-style-type: none"> Discontinúe COPIKTRA
Reacciones adversas hematológicas		
Neutropenia	Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) 0.5 a 1.0 Gi/l	<ul style="list-style-type: none"> Mantenga la dosis de COPIKTRA Controle el ANC al menos una vez por semana
	ANC menos de 0.5 Gi/l	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda COPIKTRA. Controle el ANC hasta >0.5 Gi/l Reanude COPIKTRA a la misma dosis (primera aparición) o a una dosis reducida para una aparición posterior (consulte la Tabla 2)
Trombocitopenia	Recuento de plaquetas de 25 a <50 Gi/l (Grado 3) con sangrado de Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> Ningún cambio en la dosis Controle los recuentos de plaquetas al menos una vez por semana
	Recuento de plaquetas de 25 a <50 Gi/l (Grado 3) con sangrado de Grado 2 o recuento de plaquetas <25 Gi/l (Grado 4)	<ul style="list-style-type: none"> Suspenda COPIKTRA Controle los recuentos de plaquetas hasta ≥ 25 Gi/l y la resolución del sangrado (si corresponde) Reanude COPIKTRA a la misma dosis (primera aparición) o reanude a una dosis reducida para una aparición posterior (consulte la Tabla 2)

Abreviaturas: ALT = alanina transaminasa; ANC (absolute neutrophil count) = recuento absoluto de neutrófilos; AST = aspartato transaminasa; CMV = citomegalovirus; DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) = reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos; PCR (polymerase chain reaction) = reacción en cadena de la polimerasa; PJP (*Pneumocystis jirovecii* Pneumonia) = neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; SJS (Stevens-Johnson syndrome) = síndrome de Stevens-Johnson; NET (toxic epidermal necrolysis) = necrólisis epidérmica tóxica; ULN (upper limit of normal) = límite superior de lo normal

Los niveles de modificación de la dosis recomendados para COPIKTRA se presentan en la [Tabla 2](#).

Tabla 2. Niveles de modificación de la dosis

Nivel de dosis	Dosis
Dosis inicial	25 mg dos veces al día
Reducción de la dosis	15 mg dos veces al día
Modificación de dosis siguientes	Discontinúe COPIKTRA si el paciente no puede tolerar 15 mg dos veces al día.

2.4 Modificación de la dosis para el uso concomitante con inhibidores del CYP3A4

Reduzca la dosis de COPIKTRA a 15 mg dos veces al día cuando se administre en forma conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) (*consulte Interacciones farmacológicas [7.1]*).

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Concentración	Descripción
25 mg	Cápsula de color blanco a blanquecino opaco y color naranja de Suecia opaco, impresa en tinta negra con “duv 25 mg”
15 mg	Cápsula opaca de color rosa impresa en tinta negra con “duv 15 mg”

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Infecciones

Se produjeron infecciones graves, incluso mortales (18/442; 4 %), en el 31 % de los pacientes que recibían COPIKTRA 25 mg dos veces al día (N = 442). Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, septicemia e infecciones de las vías respiratorias inferiores. La mediana del tiempo hasta la aparición de infección de cualquier grado fue de 3 meses (rango: 1 día a 32 meses); el 75 % de los casos ocurrieron en el término de 6 meses.

Trate las infecciones antes del inicio del tratamiento con COPIKTRA. Indique a los pacientes que notifiquen los signos y síntomas nuevos de infección, o el empeoramiento de estos. Para una infección de Grado 3 o superior, suspenda COPIKTRA hasta que la infección se haya resuelto. Reanude COPIKTRA a la misma dosis o a una dosis reducida (*consulte Posología y administración [2.3]*).

Se produjeron casos graves, incluso mortales, de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) en el 1 % de los pacientes que tomaban COPIKTRA. Proporcione profilaxis para la PJP durante el tratamiento con COPIKTRA. Después de la finalización del tratamiento con COPIKTRA, continúe la profilaxis para la PJP hasta que el recuento absoluto de linfocitos T CD4+ sea mayor que 200 células/ μ l. Suspenda COPIKTRA en los pacientes con sospecha de PJP de cualquier grado y discontinúe en forma permanente la administración si se confirma la PJP.

Se produjo reactivación/infección por CMV en el 1 % de los pacientes que tomaban COPIKTRA. Considere la administración de antivirales profilácticos durante el tratamiento con COPIKTRA para prevenir la infección por CMV, incluida reactivación del CMV. Para la infección clínica por CMV o viremia, suspenda COPIKTRA hasta que la infección o la viremia se resuelva. Si se reanuda COPIKTRA, administre la misma dosis o una dosis reducida, y

controle a los pacientes para detectar la reactivación del CMV mediante la prueba de antígeno o de PCR al menos mensualmente. (*consulte Posología y administración [2.3]*).

5.2 Diarrea o colitis

Se produjo diarrea o colitis grave, incluso mortal (1/442; <1 %) en el 18 % de los pacientes que recibían COPIKTRA 25 mg dos veces al día (N = 442). La mediana del tiempo hasta la aparición de diarrea o colitis de cualquier grado fue de 4 meses (rango: 1 día a 33 meses); el 75 % de los casos ocurrieron en el término de 8 meses. La mediana de la duración del evento fue de 0.5 meses (rango: 1 día a 29 meses; percentil 75: 1 mes).

Indique a los pacientes que informen la aparición o el empeoramiento de la diarrea. Para diarrea o colitis no infecciosas, siga las pautas a continuación:

Para los pacientes que presenten diarrea leve o moderada (Grado 1-2) (es decir, hasta 6 deposiciones más por día en comparación con el inicio) o colitis asintomática (Grado 1), inicie la atención de apoyo con agentes antidiarreicos según corresponda, continúe con COPIKTRA a la dosis actual y controle al paciente al menos una vez por semana hasta que se resuelva el evento. Si la diarrea no responde a la terapia antidiarreica, suspenda COPIKTRA e inicie la terapia de apoyo con corticoesteroides de acción entérica (p. ej., budesonida). Controle al paciente al menos una vez por semana. Después de la resolución de la diarrea, considere reiniciar COPIKTRA a una dosis reducida.

Para los pacientes que presenten dolor abdominal, heces con moco o sangre, cambio en los hábitos intestinales, signos peritoneales o diarrea grave (Grado 3) (es decir, >6 deposiciones más por día en comparación con el inicio), suspenda COPIKTRA e inicie terapia de apoyo con corticoesteroides de acción entérica (p. ej., budesonida) o corticoesteroides sistémicos. Se debe realizar una evaluación de diagnóstico para determinar la etiología, incluida una colonoscopia. Controle al menos una vez por semana. Después de la resolución de la diarrea o colitis, reinicie COPIKTRA a una dosis reducida. Para diarrea de Grado 3 o colitis recurrente de cualquier grado, discontinúe COPIKTRA. Discontinúe COPIKTRA por diarrea o colitis potencialmente mortales (*consulte Posología y administración [2.3]*).

5.3 Reacciones cutáneas

Se produjeron reacciones cutáneas graves, incluso mortales (2/442; <1 %), en el 5 % de los pacientes que recibían COPIKTRA 25 mg dos veces al día (N = 442). Los casos mortales incluyeron reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN). La mediana del tiempo hasta la aparición de la reacción cutánea de cualquier grado fue de 3 meses (rango: 1 día a 29 meses, percentil 75: 6 meses), con una mediana de la duración del evento de 1 mes (rango: 1 día a 37 meses, percentil 75: 2 meses).

Las manifestaciones que se presentaron para los eventos graves fueron principalmente descritas como pruriginosas, eritematosas o maculo-papulares. Las características menos frecuentes que se presentaron incluyen exantema, descamación, eritroderma, exfoliación de la piel, necrosis de queratinocitos y erupción papular. Indique a los pacientes que informen las reacciones cutáneas nuevas o el empeoramiento de estas. Revise todos los medicamentos concomitantes e interrumpa cualquier medicamento que posiblemente contribuya al evento. En el caso de los pacientes que presenten reacciones cutáneas leves o moderadas (Grado 1-2), continúe con COPIKTRA a la dosis actual, inicie atención de apoyo con emolientes, antihistamínicos (para el prurito) o corticoesteroides tópicos y controle atentamente al paciente. Suspenda COPIKTRA por una

reacción cutánea intensa (Grado 3) hasta la resolución. Inicie atención de apoyo con corticoesteroides (tópicos o sistémicos) o antihistamínicos (para el prurito). Controle al menos una vez por semana hasta que se haya resuelto. Después de la resolución del evento, reinicie COPIKTRA a una dosis reducida. Si la reacción cutánea grave no mejora, empeora o reaparece, discontinúe COPIKTRA. En el caso de reacciones cutáneas potencialmente mortales, discontinúe COPIKTRA. En pacientes con SSJ, TEN o DRESS de cualquier grado, discontinúe COPIKTRA (*consulte Posología y administración [2.3]*).

5.4 Neumonitis

Se produjo neumonitis grave, incluso mortal (1/442; <1 %) sin una causa infecciosa aparente, en el 5 % de los pacientes que recibían COPIKTRA 25 mg dos veces al día (N = 442). La mediana del tiempo hasta la aparición de la neumonitis de cualquier grado fue de 4 meses (rango: 9 días a 27 meses), con el 75 % de los casos que ocurrieron en el término de 9 meses. La mediana de la duración del evento fue de 1 mes, con 75 % de los casos resueltos a los 2 meses.

Suspenda COPIKTRA en los pacientes que presenten signos y síntomas pulmonares nuevos o progresivos como tos, disnea, hipoxia, infiltrados intersticiales en un examen radiológico, o una disminución de más del 5 % en la saturación de oxígeno, y evalúe para determinar la etiología. Si la neumonitis es infecciosa, los pacientes pueden reiniciar COPIKTRA a la dosis anterior una vez que se resuelvan los signos y los síntomas de la infección pulmonar. Para la neumonitis no infecciosa moderada (Grado 2), trate con corticoesteroides sistémicos y reanude COPIKTRA a una dosis reducida luego de la resolución. Si se repite la neumonitis no infecciosa o el paciente no responde a la terapia con corticoesteroides, discontinúe COPIKTRA. Para la neumonitis no infecciosa grave o potencialmente mortal, discontinúe COPIKTRA y trate con corticoesteroides sistémicos (*consulte Posología y administración [2.3]*).

5.5 Hepatotoxicidad

Se produjo un aumento de la ALT y/o AST de Grados 3 y 4 en el 8 % y el 2 %, respectivamente, de los pacientes que recibían COPIKTRA 25 mg dos veces al día (N = 442). El dos por ciento de los pacientes tenían un valor de ALT o AST mayor que 3 veces el ULN y de la bilirrubina total mayor que 2 veces el ULN. La mediana del tiempo hasta la aparición del aumento de cualquier grado de las transaminasas fue de 2 meses (rango: 3 días a 26 meses), con una mediana de la duración del evento de 1 mes (rango: 1 día a 16 meses).

Controle la función hepática durante el tratamiento con COPIKTRA. En el caso de aumento de la ALT/AST de Grado 2 (mayor que 3 a 5 veces el ULN), mantenga la dosis de COPIKTRA y controle al menos una vez por semana hasta volver a menos de 3 veces el ULN. En el caso de aumento de la ALT/AST de Grado 3 (mayor que 5 a 20 veces el ULN), suspenda COPIKTRA y controle al menos una vez por semana hasta volver a menos de 3 veces el ULN. Reanude COPIKTRA a la misma dosis (primera aparición) o a una dosis reducida para una aparición posterior. En caso de aumento de ALT/AST de Grado 4 (más de 20 veces el ULN) discontinúe COPIKTRA (*consulte Posología y administración [2.3]*).

5.6 Neutropenia

Se produjo neutropenia de Grado 3 o 4 en el 42 % de los pacientes que recibían COPIKTRA 25 mg dos veces al día (N = 442); la neutropenia de Grado 4 se produjo en el 24 % de todos los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de la neutropenia de Grado ≥ 3 fue de 2 meses (rango: 3 días a 31 meses); el 75 % de los casos ocurrieron en el término de 4 meses.

Controle los recuentos de neutrófilos al menos cada 2 semanas durante los primeros 2 meses de la terapia con COPIKTRA, y al menos una vez por semana en pacientes con recuentos de neutrófilos <1.0 Gi/l (Grados 3 y 4). Suspenda COPIKTRA en pacientes que presenten recuentos de neutrófilos <0.5 Gi/l (Grado 4). Controle hasta que el ANC sea >0.5 Gi/l, reanude COPIKTRA a la misma dosis durante la primera aparición o una dosis reducida para una aparición posterior (*consulte Posología y administración [2.3]*).

5.7 Toxicidad embrifetal

En función de los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, COPIKTRA puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción con animales, la administración de duvelisib a ratas y conejas preñadas durante la organogenia provocó resultados adversos en el desarrollo, incluidas mortalidad embrifetal (reabsorciones, pérdida posterior a la implantación y disminución de fetos viables), alteraciones en el crecimiento (peso fetal más bajo) y anomalías estructurales (malformaciones) con dosis maternas de, aproximadamente, 10 veces y 39 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD) de 25 mg dos veces al día en ratas y conejas, respectivamente. Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para un feto. Informe a las mujeres con capacidad de concebir y a los hombres con parejas de sexo femenino con capacidad de concebir que deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.3]* y *Farmacología clínica [12.1, 12.3]*).

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se han asociado con COPIKTRA en ensayos clínicos y se analizan en mayor detalle en otras secciones de la información de prescripción:

- Infecciones (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Diarrea o colitis (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Reacciones cutáneas (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*)
- Neumonitis (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*)
- Hepatotoxicidad (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*)
- Neutropenia (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*)

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Resumen de la experiencia en ensayos clínicos en neoplasias malignas de linfocitos B

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a COPIKTRA en dos ensayos clínicos de grupo único y abiertos, un ensayo clínico de extensión abierto, y un ensayo clínico aleatorizado, abierto, controlado con tratamiento activo, en un total de 442 pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratadas previamente, incluidos principalmente LLC/LLP (69 %) y LF (22 %). Los pacientes fueron tratados con COPIKTRA 25 mg dos veces al día hasta

la toxicidad inaceptable o enfermedad progresiva. La mediana de duración de la exposición fue de 9 meses (rango: 0.1 a 53 meses), con el 36 % (160/442) de los pacientes con al menos 12 meses de exposición.

Para los 442 pacientes, la mediana de la edad era de 67 años (rango: 30 a 90 años), el 65 % eran hombres, el 92 % eran de raza blanca y el 93 % tenía un estado general según la escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0 a 1. Los pacientes tenían una mediana de 2 terapias previas. Los ensayos requerían transaminasas hepáticas al menos ≤ 3 veces el límite superior de lo normal (ULN), bilirrubina total ≤ 1.5 veces el ULN y creatinina sérica ≤ 1.5 veces el ULN. Se excluyó a pacientes por exposición previa a un inhibidor de la fosfatidilinositol-3 cinasa (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) dentro de las 4 semanas previas.

Se produjeron reacciones adversas mortales dentro de los 30 días posteriores a la última dosis en 36 pacientes (8 %) tratados con COPIKTRA 25 mg dos veces al día.

Se informaron reacciones adversas graves en 289 pacientes (65 %). Las reacciones adversas graves más frecuentes que ocurrieron fueron infección (31 %), diarrea o colitis (18 %), neumonía (17 %), erupción (5 %) y neumonitis (5 %).

Las reacciones adversas provocaron la discontinuación del tratamiento en 156 pacientes (35 %), con mayor frecuencia debido a diarrea o colitis, infección y erupción. Se redujo la dosis de COPIKTRA en 104 pacientes (24 %) debido a reacciones adversas, con mayor frecuencia debido a diarrea o colitis y a aumento de las transaminasas. La mediana del tiempo hasta la primera modificación de la dosis o la discontinuación fue de 4 meses (rango: 0.1 a 27 meses); el 75 % de los pacientes tuvo su primera modificación o discontinuación de la dosis en el término de 7 meses.

Reacciones adversas frecuentes

La [Tabla 3](#) resume las reacciones adversas frecuentes en los pacientes que recibían COPIKTRA 25 mg dos veces al día y la [Tabla 4](#) resume las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (informadas en ≥ 20 % de los pacientes) fueron diarrea o colitis, neutropenia, erupción, fatiga, pirexia, tos, náuseas, infección de las vías respiratorias superiores, neumonía, dolor musculoesquelético y anemia.

Tabla 3.

Reacciones adversas frecuentes (≥ 10 % de incidencia) en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B que recibían COPIKTRA

Reacciones adversas	COPIKTRA 25 mg dos veces al día (N = 442)	
	Cualquier grado n (%)	Grado ≥3 n (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Neutropenia†	151 (34)	132 (30)
Anemia†	90 (20)	48 (11)
Trombocitopenia†	74 (17)	46 (10)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea o colitis† ^a	222 (50)	101 (23)
Náuseas†	104 (24)	4 (<1)
Dolor abdominal	78 (18)	9 (2)
Vómitos	69 (16)	6 (1)
Mucositis	61 (14)	6 (1)
Estreñimiento	57 (13)	1 (<1)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		
Fatiga†	126 (29)	22 (5)
Pirexia	115 (26)	7 (2)
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de las transaminasas† ^b	67 (15)	34 (8)
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias superiores†	94 (21)	2 (<1)
Neumonía† ^c	91 (21)	67 (15)
Infección de las vías respiratorias inferiores†	46 (10)	11 (3)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	63 (14)	2 (<1)
Edema†	60 (14)	6 (1)
Hipotasemia†	45 (10)	17 (4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético†	90 (20)	6 (1)
Artralgia	46 (10)	1 (<1)

Reacciones adversas	COPIKTRA 25 mg dos veces al día (N = 442)	
	Cualquier grado n (%)	Grado ≥3 n (%)
Trastornos del sistema nervioso Dolor de cabeza†	55 (12)	1 (<1)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino Tos† Disnea†	111 (25) 52 (12)	2 (<1) 8 (2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Erupción† ^d	136 (31)	41 (9)

† Término agrupado para reacciones con múltiples términos preferidos

^a Diarrea o colitis incluye los términos preferidos: colitis, enterocolitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, diarrea hemorrágica

^b Aumento de las transaminasas incluye los términos preferidos: aumento de la alanina transaminasa, aumento de la aspartato transaminasa, aumento de las transaminasas, hipertransaminasemia, lesión hepatocelular, hepatotoxicidad

^c Neumonía incluye los términos preferidos: todos los términos preferidos que contienen “neumonía” excepto para “neumonía por broncoaspiración”; bronconeumonía, aspergilosis broncopulmonar

^d Erupción incluye los términos preferidos: dermatitis (incluida alérgica, exfoliativa, perivascular), eritema (incluida multiforme), erupción (incluida exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular y papular, pruriginosa, pustular), necrólisis epidérmica tóxica y erupción cutánea tóxica, reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, erupción por el fármaco, síndrome de Stevens-Johnson

Las reacciones adversas de Grado 4 que ocurrieron en ≥ 2 % de los sujetos que recibieron COPIKTRA incluyeron neutropenia (18 %), trombocitopenia (6 %), septicemia (3 %), hipopotasemia y aumento de la lipasa (2 % cada uno), y neumonía y neumonitis (2 % cada uno).

Tabla 4.

Aparición o empeoramiento de anomalías de laboratorio más frecuentes (≥ 20 % de cualquier grado) en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B que recibían COPIKTRA

Parámetro de laboratorio ^a	COPIKTRA 25 mg dos veces al día (N = 442)	
	Cualquier grado n (%) ^b	Grado ≥ 3 n (%) ^b
Alteraciones hematológicas		
Neutropenia	276 (63)	184 (42)
Anemia	198 (45)	66 (15)
Trombocitopenia	170 (39)	65 (15)
Linfocitosis	132 (30)	92 (21)
Leucopenia	129 (29)	34 (8)
Linfopenia	90 (21)	39 (9)
Alteraciones bioquímicas		
Aumento de la ALT	177 (40)	34 (8)
Aumento de la AST	163 (37)	24 (6)
Aumento de la lipasa	133 (36)	58 (16)
Hipofosfatemia	136 (31)	23 (5)
Aumento de fosfatasa alcalina (alkaline phosphatase, ALP)	128 (29)	7 (2)
Aumento de la amilasa sérica	101 (28)	16 (4)
Hiponatremia	116 (27)	30 (7)
Hiperpotasemia	114 (26)	14 (3)
Hipoalbuminemia	111 (25)	7 (2)
Aumento de la creatinina	106 (24)	7 (2)
Hipocalcemia	100 (23)	12 (3)

^a Incluye anomalías de laboratorio que son nuevas o empeoran en grado, o con empeoramiento desde el inicio desconocido.

^b Los porcentajes se basan en la cantidad de pacientes con al menos una evaluación posterior al inicio; no todos los pacientes fueron evaluables.

Las anomalías de laboratorio de Grado 4 desarrolladas en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron neutropenia (24 %), trombocitopenia (7 %), aumento de la lipasa (4 %), linfocitopenia (3 %) y leucopenia (2 %).

Resumen de la experiencia de ensayos clínicos en LLC/LLP

Estudio 1

Los datos de seguridad a continuación reflejan la exposición en un ensayo clínico aleatorizado, abierto, controlado con tratamiento activo para pacientes adultos con LLC o LLP que recibieron al menos una terapia previa. De los 313 pacientes tratados, 158 recibieron monoterapia con COPIKTRA y 155 recibieron ofatumumab. El análisis de seguridad de los 442 pacientes presentado anteriormente incluye a los pacientes del Estudio 1.

COPIKTRA se administró en dosis de 25 mg dos veces al día en ciclos de tratamiento de 28 días hasta la toxicidad inaceptable o enfermedad progresiva. El grupo comparador recibió 12 dosis de ofatumumab con una dosis inicial de 300 mg por vía intravenosa (i.v.) el Día 1, seguida una semana más tarde por 7 dosis semanales de 2000 mg i.v., seguidas 4 semanas más tarde por 2000 mg i.v. cada 4 semanas para 4 dosis.

En la población total del estudio, la mediana de la edad fue de 69 años (rango: 39 a 90 años de edad), el 60 % eran hombres, el 92 % eran de raza blanca y el 91 % tenía un estado general según el ECOG de 0 a 1. Los pacientes tenían una mediana de 2 terapias previas; el 61 % de los pacientes había recibido 2 o más terapias previas. El ensayo requería un nivel de hemoglobina ≥ 8 g/dl y de plaquetas ≥ 10.000 μ l con o sin apoyo de transfusión, transaminasas hepáticas ≤ 3 veces el límite superior de lo normal (ULN), bilirrubina total ≤ 1.5 veces el ULN y creatinina sérica ≤ 2 veces el ULN. El ensayo excluyó a pacientes con un trasplante autólogo previo dentro de los 6 meses anteriores o trasplante alogénico, exposición previa a un inhibidor de la PI3K o a un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK), y anemia hemolítica autoinmunitaria o púrpura trombocitopénica idiopática no controladas.

Durante el tratamiento aleatorizado, la mediana de la duración de la exposición a COPIKTRA fue de 11.6 meses, con el 72 % (114/158) expuesto durante ≥ 6 meses y el 49 % (77/158) expuesto durante ≥ 1 año. La mediana de la duración de la exposición a ofatumumab fue de 5.3 meses; el 77 % (120/155) recibió al menos 10 de 12 dosis.

Se produjeron reacciones adversas mortales en el término de los 30 días posteriores a la última dosis en el 12 % (19/158) de los pacientes tratados con COPIKTRA y en el 4 % (7/155) de los pacientes tratados con ofatumumab.

Se informaron reacciones adversas graves en el 73 % (115/158) de los pacientes tratados con COPIKTRA y con mayor frecuencia estas incluyeron infección (38 % de los pacientes; 60/158) y diarrea o colitis (23 % de los pacientes; 36/158).

COPIKTRA se discontinuó en 57 pacientes (36 %), con mayor frecuencia debido a diarrea o colitis, infección y erupción. Se redujo la dosis de COPIKTRA en 46 pacientes (29 %) debido a reacciones adversas, con mayor frecuencia debido a diarrea o colitis y erupción.

Reacciones adversas frecuentes

La Tabla 5 resume las reacciones adversas seleccionadas en el Estudio 1 y la Tabla 6 resume las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes con COPIKTRA (informadas en ≥ 20 % de los pacientes) fueron diarrea o colitis, neutropenia, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, neumonía, erupción, fatiga, náuseas, anemia y tos.

Tabla 5.

Reacciones adversas no hematológicas frecuentes (≥ 10 % de incidencia) en pacientes con LLC/LLP que recibieron COPIKTRA (Estudio 1)

Reacciones adversas	COPIKTRA N = 158		Ofatumumab N = 155	
	Cualquier grado (%)	Grado ≥ 3 (%)	Cualquier grado (%)	Grado ≥ 3 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea o colitis ^{†a}	57	25	14	2
Náuseas [†]	23	0	11	0
Estreñimiento	17	<1	8	0
Dolor abdominal	16	3	7	0
Vómitos	15	0	7	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración				
Pirexia	29	3	10	<1
Fatiga [†]	25	4	23	4
Trastornos hepato biliares				
Aumento de las transaminasas ^{†d}	11	6	4	<1
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores [†]	28	0	16	<1
Neumonía ^{†b}	27	22	8	3
Infección de las vías respiratorias inferiores [†]	18	4	10	1
Investigaciones				
Disminución del peso	11	0	2	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	13	0	3	<1
Edema [†]	11	1	5	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético [†]	17	1	12	<1
Trastornos respiratorios, torácicos y				

Reacciones adversas	COPIKTRA N = 158		Ofatumumab N = 155	
	Cualquier grado (%)	Grado ≥3 (%)	Cualquier grado (%)	Grado ≥3 (%)
del mediastino				
Tos [†]	23	1	16	0
Disnea	12	3	7	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción ^{†c}	27	11	15	<1

Los grados se obtuvieron según los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), versión 4.03.

† Término agrupado para reacciones con múltiples términos preferidos

^a Diarrea o colitis incluye los términos preferidos: colitis, enterocolitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea

^c Neumonía incluye los términos preferidos: todos los términos preferidos que contienen “neumonía” excepto para “neumonía por broncoaspiración”; bronconeumonía, aspergilosis broncopulmonar

^e Erupción incluye los términos preferidos: dermatitis (incluida alérgica, exfoliativa, perivascular), eritema (incluida multiforme), erupción (incluida exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular y papular, pruriginosa, pustular), erupción cutánea tóxica, erupción por el fármaco

^d Aumento de las transaminasas incluye los términos preferidos: aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las transaminasas, hepatotoxicidad

Tabla 6.

Aparición o empeoramiento de anomalías de laboratorio más frecuentes (≥ 20 % de cualquier grado) en pacientes con LLC/LLP que recibían COPIKTRA (Estudio 1)

Parámetro de laboratorio	COPIKTRA N = 158		Ofatumumab N = 155	
	Cualquier grado (%)	Grado ≥ 3 (%)	Cualquier grado (%)	Grado ≥ 3 (%)
Alteraciones hematológicas				
Neutropenia	67	49	52	37
Anemia	55	20	36	7
Trombocitopenia	43	16	34	8
Linfocitosis	30	22	11	6
Alteraciones bioquímicas				
Aumento de la ALT	42	7	12	0
Aumento de la lipasa	37	12	15	3
Aumento de la AST	36	3	14	1
Disminución del fosfato	34	3	20	3
Hiperpotasemia	31	4	24	1
Hiponatremia	31	7	18	3
Aumento de la amilasa	31	5	10	1
Hipoalbuminemia	31	2	15	1
Aumento de la creatinina	29	1	31	0
Aumento de la fosfatasa alcalina	27	0	14	0
Hipocalcemia	25	1	17	1
Hipopotasemia	20	8	8	0

Los grados se obtuvieron según los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

Las anomalías de laboratorio de Grado 4 que se desarrollaron en ≥ 2 % de los pacientes tratados con COPIKTRA incluyeron neutropenia (32 %), trombocitopenia (6 %), linfopenia (3 %) e hipopotasemia (2 %).

Los datos anteriores no son una base adecuada para la comparación de las tasas entre el fármaco del estudio y el tratamiento de control activo.

Resumen de la experiencia de ensayos clínicos en LF

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a COPIKTRA 25 mg dos veces al día en 96 pacientes con LF recidivante o refractario. Estos pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad de 442 pacientes presentado anteriormente. La mediana de la duración del

tratamiento fue de 24 semanas, con el 46 % de los pacientes expuestos durante ≥ 6 meses y 19 % expuestos durante ≥ 1 año.

La mediana de la edad fue de 64 años (rango: 30 a 82 años), y el 93 % tenía un estado general según el ECOG de 0 a 1. Los pacientes tenían una mediana de 3 terapias sistémicas previas.

Se informaron reacciones adversas graves en el 58 % de los pacientes, y con mayor frecuencia estas incluyeron diarrea o colitis, neumonía, insuficiencia renal, erupción, y septicemia. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 % de los pacientes) fueron diarrea o colitis, náuseas, fatiga, dolor musculoesquelético, erupción, neutropenia, tos, anemia, pirexia, dolor de cabeza, mucositis, dolor abdominal, vómitos, aumento de las transaminasas y trombocitopenia.

Las reacciones adversas provocaron la discontinuación de COPIKTRA en el 29 % de los pacientes, en la mayoría de los casos debido a diarrea o colitis y erupción. Se redujo la dosis de COPIKTRA en el 23 % de los pacientes debido a reacciones adversas, en la mayoría de los casos debido al aumento de las transaminasas, diarrea o colitis, aumento de la lipasa e infección.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efectos de otros fármacos sobre COPIKTRA

Inductores del CYP3A

La administración conjunta con un inductor potente del CYP3A disminuye el área bajo la curva (area under the curve, AUC) del duvelisib (*consulte Farmacología clínica [12.3]*), lo que puede disminuir la eficacia de COPIKTRA. Evite la administración conjunta de COPIKTRA con inductores potentes del CYP3A4.

Inhibidores del CYP3A

La administración conjunta con un inhibidor potente del CYP3A aumenta el AUC del duvelisib (*consulte Farmacología clínica [12.3]*), lo cual puede aumentar el riesgo de toxicidades de COPIKTRA. Reduzca la dosis de COPIKTRA a 15 mg dos veces al día cuando se administre en forma conjunta con un inhibidor potente del CYP3A4 (*consulte Posología y administración [2.4]*).

7.2 Efectos de COPIKTRA sobre otros fármacos

Sustratos del CYP3A

La administración conjunta con COPIKTRA aumenta el AUC de un sustrato del CYP3A4 sensible (*consulte Farmacología clínica [12.3]*), lo cual puede aumentar el riesgo de toxicidades de estos fármacos. Considere reducir la dosis del sustrato del CYP3A4 sensible y controle para detectar signos de toxicidad del sustrato del CYP3A sensible administrado en forma conjunta.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

En función de los hallazgos de estudios con animales y del mecanismo de acción, COPIKTRA puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (*consulte Farmacología clínica [12.1]*).

No hay datos disponibles en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados con el fármaco. En estudios de reproducción con animales, la administración de duvelisib a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis provocó resultados adversos en el desarrollo, incluidas mortalidad embrionofetal (reabsorciones, pérdida posterior a la implantación y disminución de fetos viables), alteraciones en el crecimiento (peso fetal más bajo) y anomalías estructurales (malformaciones) con dosis maternas 10 veces y 39 veces la dosis MRHD de 25 mg dos veces al día en ratas y conejas, respectivamente (*consulte Datos*).

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos poseen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y abortos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionofetal en ratas, las hembras preñadas recibieron dosis orales diarias de duvelisib de 0, 10, 50, 150 y 275 mg/kg/día durante el período de organogénesis. La administración de duvelisib en dosis ≥ 50 mg/kg/día tuvo resultados adversos en el desarrollo, incluidos disminución de los pesos fetales y anomalías externas (cola doblada y anasarca fetal), y las dosis de ≥ 150 mg/kg/día provocaron toxicidad materna, incluida mortalidad y ausencia de fetos vivos (100 % de reabsorción) en las madres sobrevivientes. En otro estudio en ratas preñadas que recibieron dosis orales de duvelisib de hasta 35 mg/kg/día durante el período de organogénesis, no se observaron efectos maternos o embrionofetales. La dosis de 50 mg/kg/día en ratas es aproximadamente 10 veces la MRHD de 25 mg dos veces al día.

En un estudio de desarrollo embrionofetal en conejos, las hembras preñadas recibieron dosis orales diarias de duvelisib de 0, 25, 100 y 200 mg/kg/día durante el período de organogénesis. La administración de duvelisib en dosis ≥ 100 mg/kg/día provocó toxicidad materna (pérdida de peso corporal o pesos corporales medios más bajos, y aumento de la mortalidad) y resultados adversos en el desarrollo (aumento de reabsorciones y pérdida posterior a la implantación, aborto y disminución de la cantidad de fetos viables). En otro estudio en conejas preñadas que recibieron dosis orales de duvelisib de hasta 75 mg/kg/día no se observaron efectos maternos o embrionofetales. La dosis de 100 mg/kg/día en conejas es aproximadamente 39 veces la MRHD de 25 mg dos veces al día.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de duvelisib y/o sus metabolitos en la leche humana, los efectos en el lactante o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves al duvelisib en un lactante, recomiende a las mujeres en período de lactancia que no amamenten mientras toman COPIKTRA ni por al menos 1 mes después de la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Pruebas para la detección del embarazo

COPIKTRA puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]*). Realice pruebas para la detección del embarazo antes del inicio del tratamiento con COPIKTRA.

Anticoncepción

Mujeres

En función de estudios con animales, COPIKTRA puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Recomiende a las mujeres con capacidad de concebir que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con COPIKTRA y por al menos 1 mes después de la última dosis.

Hombres

Recomiende a los pacientes con parejas femeninas con capacidad de concebir que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con COPIKTRA y por al menos 1 mes después de la última dosis.

Infertilidad

En función de hallazgos testiculares en animales, la fertilidad masculina puede verse afectada por el tratamiento con COPIKTRA (*consulte la sección Toxicología no clínica [13.1]*). No existen datos sobre el efecto de COPIKTRA en la fertilidad en seres humanos.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la efectividad de COPIKTRA en pacientes pediátricos. No se han llevado a cabo estudios pediátricos.

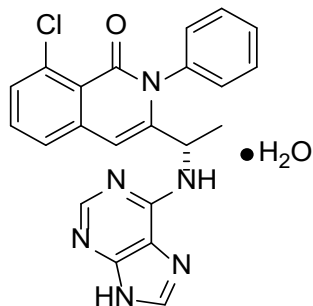
8.5 Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de COPIKTRA incluyeron 270 pacientes (61 %) que tenían 65 años de edad y mayores, y 104 (24 %) que tenían 75 años de edad y mayores. No se observaron diferencias importantes en la eficacia o la seguridad entre los pacientes menores de 65 años de edad y los pacientes de 65 años de edad o más.

11 DESCRIPCIÓN

COPIKTRA (duvelisib) es un inhibidor doble de las fosfatidilinositol 3-cinasas PI3K- δ y PI3K- γ .

El duvelisib es un sólido cristalino de color blanco a blanquecino con la fórmula empírica $C_{22}H_{17}ClN_6O \cdot H_2O$ y un peso molecular de 434.88 g/mol. La hidratación puede variar con la humedad relativa. El duvelisib contiene un solo centro quiral como (*S*) enantiómero. El duvelisib es soluble en etanol y prácticamente insoluble en agua. El duvelisib se describe químicamente como un hidrato de (*S*)-3-(1-(9H-purina-6-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolina-1(2H)-ona y tiene la siguiente estructura química:



Las cápsulas de COPIKTRA son para administración oral y se suministran como cápsulas de color blanco a blanquecino opaco y de color naranja de Suecia opaco (25 mg, en base anhidra), o cápsulas opacas de color rosa (15 mg, en base anhidra), y contienen los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. Las cubiertas de las cápsulas contienen gelatina, dióxido de titanio, tinta negra y óxido de hierro rojo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El duvelisib es un inhibidor de la PI3K con una actividad inhibitoria predominante contra la PI3K- δ y las isoformas PI3K- γ expresadas en los linfocitos B malignos. El duvelisib indujo la inhibición del crecimiento y redujo la viabilidad en líneas celulares derivadas de los linfocitos B malignos y las células tumorales de la LLC primaria. El duvelisib inhibe varias vías de señalización celular clave, incluyendo la señalización del receptor de linfocitos B y la quimiotaxis de los linfocitos B malignos mediada por CXCR12. Además, el duvelisib inhibe la migración de linfocitos T inducida por CXCL12 y la polarización de los macrófagos M2 inducida por el factor estimulante de colonias de macrófagos (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) y la interleucina 4 (IL-4).

12.2 Farmacodinámica

En la dosis recomendada de 25 mg dos veces al día, se observaron disminuciones en los niveles de la proteína cinasa B (AKT) fosforilada (un marcador descendente para la inhibición de la PI3K) en los pacientes tratados con COPIKTRA.

Electrofisiología cardíaca

El efecto de dosis múltiples de COPIKTRA 25 y 75 mg dos veces al día en el intervalo QTc se evaluó en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratadas previamente. No se observaron aumentos de >20 ms en el intervalo QTc.

12.3 Farmacocinética

La exposición a duvelisib aumentó de manera proporcional a la dosis en un rango de dosis de 8 a 75 mg dos veces al día (0.3 a 3 veces la dosis recomendada).

En el equilibrio estacionario después de la administración de 25 mg dos veces al día de duvelisib en los pacientes, la media geométrica (CV %) de la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) fue 1.5 $\mu\text{g/ml}$ (64 %) y el AUC fue 7.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (77 %).

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de 25 mg de duvelisib después de una dosis oral única en voluntarios sanos fue del 42 %. La mediana del tiempo hasta la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) se observó en 1 a 2 horas en los pacientes.

Efecto de los alimentos

COPIKTRA puede administrarse sin importar la ingesta de alimentos. La administración de una dosis única de COPIKTRA con una comida de alto contenido graso (el contenido graso representó aproximadamente el 50 % del total del contenido calórico de la comida) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente en un 37 % y disminuyó el AUC en aproximadamente un 6 %, en relación con el estado de ayuno.

Distribución

La unión a proteínas del duvelisib es superior al 98 %, independientemente de la concentración. La media de la relación sangre a plasma fue de 0.5. La media geométrica (CV %) del volumen de distribución aparente en el equilibrio estacionario (V_{ss}/F) es 28,5 l (62 %). El duvelisib es un sustrato de la glucoproteína P (gp-P) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP) in vitro.

Eliminación

La media geométrica (CV %) de la depuración sistémica aparente en equilibrio estacionario es 4.2 l/h (56 %) en pacientes con linfoma o leucemia. La media geométrica (CV %) de la semivida de eliminación terminal del duvelisib es 4.7 horas (57 %).

Metabolismo

El duvelisib es metabolizado principalmente por el citocromo P450 CYP3A4.

Excreción

Después de una dosis oral única de 25 mg de duvelisib radiomarcado, el 79 % de la radioactividad se excretó en las heces (11 % sin cambios) y el 14 % se excretó en la orina (<1 % sin cambios).

Poblaciones específicas

La edad (18 a 90 años), el sexo, la raza, el deterioro de la función renal (depuración de creatinina de 23 a 80 ml/min), el deterioro de la función hepática (Clases A, B y C según Child Pugh) y el peso corporal (40 a 154 kg) no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo en la exposición al duvelisib.

Estudios de interacciones farmacológicas

Inhibidores potentes y moderados del CYP3A

La administración conjunta del inhibidor potente del CYP3A ketoconazol (en dosis de 200 mg dos veces al día durante 5 días), un inhibidor potente del CYP3A4, con una dosis oral única de 10 mg de COPIKTRA en adultos sanos ($n = 16$) aumentó 1.7 veces la $C_{m\acute{a}x}$ y 4 veces el AUC del

duvelisib. En función de la simulación y el modelado farmacocinético con base fisiológica (physiologically-based pharmacokinetic, PBPK), se estima que el aumento en la exposición al duvelisib es aproximadamente el doble en equilibrio estacionario cuando se usa de manera concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol (*consulte Posología y administración*[2.3] e *Interacciones farmacológicas* [7.1]). La simulación y el modelado PBPK no estimaron ningún efecto en las exposiciones al duvelisib por el uso concomitante de inhibidores leves o moderados del CYP3A4.

Inductores potentes y moderados del CYP3A4

La administración conjunta de 600 mg una vez al día de rifampina, un inductor potente del CYP3A, durante 7 días junto con una dosis oral única de COPIKTRA de 25 mg en adultos sanos (N = 13) disminuyó en un 66 % la $C_{\text{máx}}$ y en un 82 % el AUC del duvelisib.

No se ha estudiado el efecto de la inducción moderada del CYP3A4 (*consulte Interacciones farmacológicas* [7.1]).

Sustratos del CYP3A4

La administración conjunta de dosis múltiples de COPIKTRA de 25 mg dos veces al día durante 5 días junto con una dosis única por vía oral de 2 mg de midazolam, un sustrato del CYP3A4 sensible, en adultos sanos (N = 14), aumentó 4.3 veces el AUC y 2.2 veces la $C_{\text{máx}}$ del midazolam (*consulte Interacciones farmacológicas* [7.2]).

Estudios in vitro

El duvelisib es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP).

El duvelisib no inhibe la ornitina aminotransferasa 1 (OAT1), la OAT3, la ornitina carbamiltransferasa 1 (OCT1), la OCT2, los transportadores OATP1B1 y OATP1B3, la BCRP ni la gp-P.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con duvelisib.

El duvelisib no causó daño genético en los ensayos in vitro o in vivo.

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

14 EFICACIA CLÍNICA

14.1 Eficacia en LLC/LLP recidivantes o refractarios

Estudio 1

Un ensayo aleatorizado, abierto multicéntrico (Estudio 1; NCT02004522) comparó COPIKTRA frente a ofatumumab en 319 pacientes adultos con LLC (N = 312) o LLP (N = 7) después de al menos una terapia previa. El ensayo excluyó a pacientes con un trasplante autólogo previo dentro de los 6 meses previos o un trasplante alogénico, exposición previa a un inhibidor de la PI3K o a un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK). El ensayo requería transaminasas hepáticas ≤ 3 veces el límite superior de lo normal (ULN), bilirrubina total ≤ 1.5 veces el ULN y creatinina sérica ≤ 2 veces el ULN.

En el estudio se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 1:1 para recibir COPIKTRA 25 mg dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, u ofatumumab durante 7 ciclos. El ofatumumab se administró por vía intravenosa en una dosis inicial de 300 mg, seguida una semana más tarde de 7 dosis de 2000 mg una vez por semana, y, luego, 4 dosis adicionales de 2000 mg una vez cada 4 semanas.

La aprobación de COPIKTRA se basó en el análisis de eficacia y seguridad de pacientes con al menos 2 líneas anteriores de terapia, en donde la relación beneficio-riesgo pareció mayor en esta población más intensamente tratada previamente en comparación con la población general del ensayo.

En este subconjunto (95 aleatorizados a COPIKTRA, 101 a ofatumumab), la mediana de la edad de los pacientes fue de 69 años (rango: 40 a 90 años), el 59 % eran hombres y el 88 % tenía un estado general según el ECOG de 0 o 1. El cuarenta y seis por ciento había recibido 2 líneas previas de terapia y el 54 % 3 o más líneas previas. En el inicio, el 52 % de los pacientes tenía al menos un tumor ≥ 5 cm y el 22 % de los pacientes una delección 17p documentada.

Durante el tratamiento aleatorizado, la mediana de la duración de la exposición a COPIKTRA fue de 13 meses (rango: 0.2 a 37); el 80 % de los pacientes recibieron al menos 6 meses y el 52 % recibieron al menos 12 meses de COPIKTRA. La mediana de la duración de la exposición a ofatumumab fue de 5 meses (rango: <0.1 a 6).

La eficacia se basó en la supervivencia sin progresión (progression-free survival, PFS) evaluada por un Comité de Revisión Independiente (Independent Review Committee, IRC). Otras mediciones de la eficacia incluyeron la tasa de respuesta general. La eficacia de COPIKTRA en comparación con ofatumumab, específicamente en pacientes tratados con al menos dos terapias previas se presenta en la [Tabla 8](#) y la [Figura 1](#).

Tabla 8.

Eficacia en LLC o LLP después de al menos dos terapias previas (Estudio 1)

Resultado según el IRC	COPIKTRA N = 95	Ofatumumab N = 101
PFS		
Cantidad de eventos, n (%)	55 (58)	70 (69)
Enfermedad progresiva	44	62
Muerte	11	8

Mediana de la PFS (SE), meses ^a	16.4 (2.1)	9.1 (0.5)
Cociente de riesgo (SE) ^b COPIKTRA/ofatumumab	0.40 (0.2)	
Tasa de respuesta		
ORR, n (%) ^c	74 (78)	39 (39)
CR	0 (0)	0 (0)
PR	74 (78)	39 (39)
Diferencia en la ORR, % (SE)	39 (6.4)	

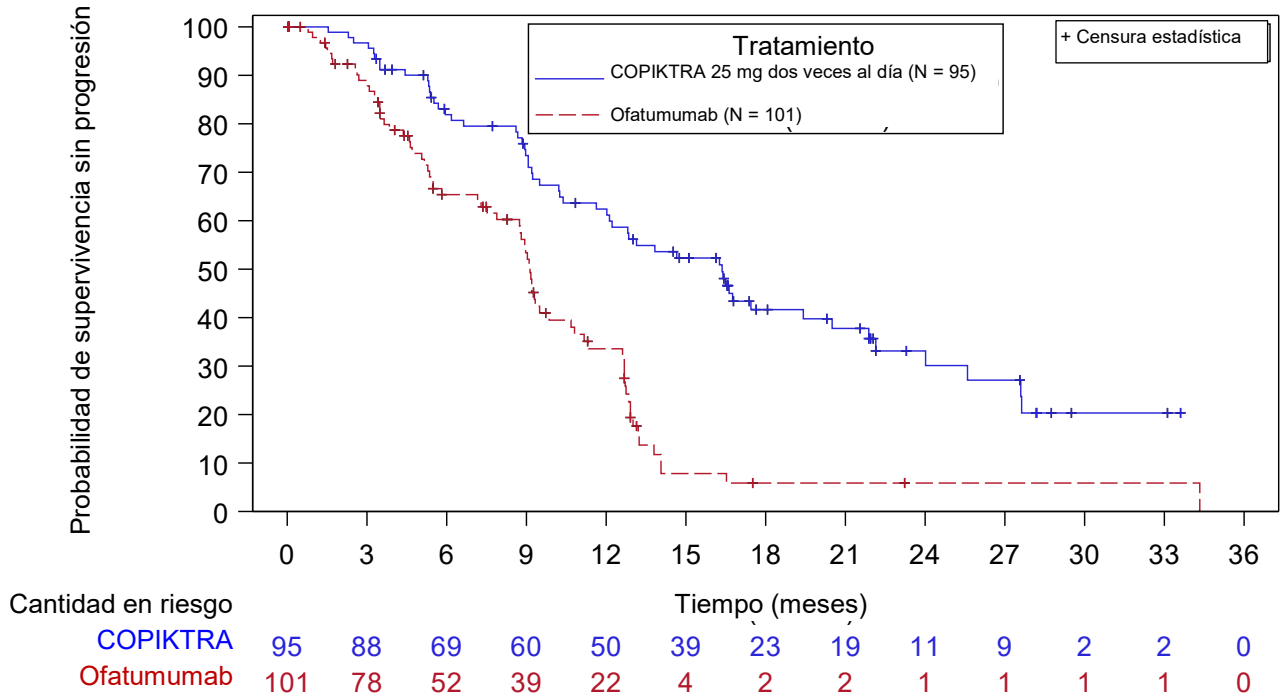
Abreviaturas: CI (confidence interval) = intervalo de confianza; CR (complete response) = respuesta completa; IRC (Independent Review Committee) = Comité de Revisión Independiente; PFS (progression-free survival) = supervivencia sin progresión; PR (partial response) = respuesta parcial; SE (standard error) = error estándar

^a Estimación de Kaplan-Meier

^b Error estándar del cociente de riesgos instantáneos = 0.2

^c Criterios de respuesta del Taller Internacional sobre la Leucemia Linfocítica Crónica (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, iwCLL) o del Grupo Internacional de Trabajo (International Working Group, IWG) revisados, con una modificación para la linfocitosis relacionada con el tratamiento

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la PFS según el IRC en pacientes con al menos 2 terapias previas (Estudio 1)



14.2 Eficacia en LF recidivante o refractario

Estudio 2

La eficacia de COPIKTRA en pacientes con LF tratado previamente se basa en un ensayo de un solo grupo, multicéntrico (Estudio 2; NCT01882803). En este estudio, se administró COPIKTRA 25 mg dos veces al día, en pacientes con LF (N = 83) que eran refractarios al rituximab y a la quimioterapia o la radioinmunoterapia. Enfermedad refractaria se define como menos de una remisión parcial o recidiva en el término de los 6 meses después de la última dosis. El ensayo excluyó a pacientes con LF de Grado 3b, transformación a células grandes, trasplante alogénico previo y exposición previa a un inhibidor de la PI3K o a un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton.

La mediana de la edad fue de 64 años (rango: 30 a 82 años), el 68 % eran hombres y el 37 % tenía neoplasia maligna con gran masa tumoral evaluada al inicio (lesión objetivo ≥ 5 cm). Los pacientes tenían una mediana de 3 líneas de terapia previa (rango: 1 a 10), con el 94 % refractario a su última terapia y el 81 % refractario a 2 o más líneas de terapia previa. La mayoría de los pacientes (93 %) tenían un estado general según el ECOG de 0 o 1.

La mediana de la duración de la exposición a COPIKTRA fue de 5 meses (rango: 0.4 a 24); el 41 % de los pacientes recibieron al menos 6 meses y el 10 % recibieron al menos 12 meses de COPIKTRA.

La eficacia se basó en la tasa de respuesta general y la duración de la respuesta según lo evaluado por un IRC (Tabla 9).

Tabla 9. Eficacia en pacientes con LF recidivante o refractario (Estudio 2)

Criterio de valoración	LF N = 83
ORR, n (%) ^a	35 (42)
CI 95 %	(31, 54)
CR, n (%)	1 (1)
PR, n (%)	34 (41)
Duración de la respuesta	
Rango, meses	0.0 ⁺ a 41.9 ⁺
Pacientes que mantuvieron la respuesta a los 6 meses, n/N (%)	15/35 (43)
Pacientes que mantuvieron la respuesta a los 12 meses, n/N (%)	6/35 (17)

Abreviaturas: CI (confidence interval) = intervalo de confianza; CR (Complete response) = respuesta completa; IRC (Independent Review Committee) = Comité de Revisión Independiente; ORR (overall response rate) = tasa de respuesta general; PR (partial response) = respuesta parcial

^a Según el IRC de acuerdo con los criterios revisados del Grupo Internacional de Trabajo

⁺ Denota observación con censura estadística

16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Las cápsulas de COPIKTRA (duvelisib) se suministran de la siguiente manera:

Concentración de la cápsula	Descripción	Configuración del envase	N.º de NDC
25 mg	Cápsulas de color blanco a blanquecino opaco y color naranja de Suecia opaco, impresas en tinta negra con “duv 25 mg”	<ul style="list-style-type: none"> • Envase blíster único para 14 días (28 unidades) • Caja para 14 días (28 unidades) (1 blíster de 28 unidades por caja) • Caja para 28 días (56 unidades) (2 blísteres de 28 unidades por caja) • Frascos de HDPE para 28 días (56 unidades) 	<ul style="list-style-type: none"> • 71779-125-04 • 71779-125-03 • 71779-125-02 • 71779-125-01
15 mg	Cápsulas opacas de color rosa impresas en tinta negra con “duv 15 mg”	<ul style="list-style-type: none"> • Envase blíster único para 14 días (28 unidades) • Caja para 28 días (56 unidades) (2 blísteres de 28 unidades por caja) • Frascos de HDPE, 56 unidades 	<ul style="list-style-type: none"> • 71779-115-03 • 71779-115-02 • 71779-115-01

Abreviaturas: HDPE (high-density polyethylene) = polietileno de alta densidad; NDC (National Drug Code) = Código Nacional de Medicamento; n.º = número

Almacene entre 20 y 25 °C (68 a 77 °F), con oscilaciones permitidas entre 15 y 30 °C (59 a 86 °F) (consulte Temperatura ambiente controlada, Farmacopea de Estados Unidos [United States Pharmacopeia, USP]). Conserve en el envase original hasta su entrega. Entregue los blísteres en el envase original.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Indique al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Los médicos y los profesionales de atención médica deben analizar lo siguiente con los pacientes antes del tratamiento con COPIKTRA:

- *Infecciones*

Indique a los pacientes que COPIKTRA puede provocar infecciones graves que podrían ser mortales. Indique a los pacientes que deben notificar de inmediato los síntomas de una infección (p. ej., fiebre, escalofríos) (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

- *Diarrea o colitis*

Indique a los pacientes que COPIKTRA puede causar diarrea o colitis grave (inflamación del intestino) que puede ser mortal, y que deben notificar a su proveedor de atención médica de inmediato acerca de la aparición o empeoramiento de diarrea, heces con moco o sangre, o dolor abdominal (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

- *Reacciones cutáneas*

Indique a los pacientes que COPIKTRA puede causar una erupción cutánea grave que puede ser mortal, y que deben notificar a su proveedor de atención médica de inmediato si desarrollan una erupción cutánea nueva o que empeora (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*).

- *Neumonitis*

Informe a los pacientes que COPIKTRA puede causar neumonitis (inflamación de los pulmones) que puede ser mortal, e indíqueles que informen la aparición o el empeoramiento de cualquier síntoma respiratorio, incluidos tos o dificultad para respirar (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*).

- *Hepatotoxicidad*

Informe a los pacientes que COPIKTRA puede provocar aumentos significativos de las enzimas hepáticas y que es necesario el control de las pruebas de la función hepática. Indique a los pacientes que informen los síntomas de disfunción hepática, incluidos ictericia (color amarillento en los ojos o la piel), dolor abdominal, moretones, o sangrado (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*).

- *Neutropenia*

Informe a los pacientes sobre la necesidad de un control periódico de los recuentos sanguíneos. Indique a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica de inmediato si desarrollan fiebre o cualquier signo de infección (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*).

- *Toxicidad embriofetal*

Indique a las mujeres que informen a su proveedor de atención médica si están embarazadas o quedan embarazadas. Informe a las pacientes acerca de los riesgos para un feto (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

Indique a las mujeres con capacidad de concebir que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de recibir la última dosis de COPIKTRA (*consulte Advertencias y precauciones [5.7]* y *Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.3]*).

Indique a los hombres con parejas de sexo femenino con capacidad de concebir que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con COPIKTRA y durante al menos 1 mes después de la última dosis (*consulte Advertencias y precauciones [5.7]* y *Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.3]*).

- *Lactancia*

Indique a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con COPIKTRA y durante al menos 1 mes después de la última dosis (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.2]*).

Informe a los pacientes que notifiquen a sus proveedores de atención médica de todos los medicamentos concomitantes, incluidos medicamentos con de venta con receta, fármacos de venta libre, vitaminas y productos a base de hierbas, antes y durante el tratamiento con COPIKTRA (*consulte Interacciones farmacológicas [7]*).

- *Instrucciones para tomar COPIKTRA*

Indique a los pacientes que tomen COPIKTRA exactamente tal como se les recetó. COPIKTRA puede tomarse con o sin alimentos; las cápsulas deben tragarse enteras (*consulte Posología y administración [2.1]*).

Indique a los pacientes que si se omite una dosis por menos de 6 horas, deben tomar la dosis omitida de inmediato y tomar la siguiente dosis como de costumbre. Si se omite una dosis por más de 6 horas, indique a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis a la hora habitual (*consulte Posología y administración [2.3]*).

Fabricado para: Verastem, Inc., Needham, MA 02494

COPIKTRA es una marca comercial registrada de Verastem, Inc.

GUÍA DEL MEDICAMENTO

COPIKTRA™

(duvelisib)

cápsulas

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de COPIKTRA?

COPIKTRA puede causar efectos secundarios graves, incluidos:

- **Infecciones.** Las infecciones son frecuentes durante el tratamiento con COPIKTRA y pueden ser graves y provocar la muerte. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene fiebre, escalofríos u otros signos de infección durante el tratamiento con COPIKTRA.
- **Diarrea o inflamación del intestino.** La diarrea o la inflamación del intestino (colitis) es frecuente durante el tratamiento con COPIKTRA y puede ser grave y provocar la muerte. Su proveedor de atención médica puede recetarle un medicamento antidiarreico para la diarrea. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene diarrea, heces con moco o sangre nuevas o que empeoran, o si tiene dolor intenso en la zona del estómago (dolor abdominal). Su proveedor de atención médica debe recetarle un medicamento para ayudar a tratar su diarrea y controlarlo al menos una vez por semana. Si su diarrea es grave o si los medicamentos antidiarreicos no funcionan, es posible que necesite tratamiento con un medicamento corticoesteroide.
- **Reacciones en la piel.** Las erupciones son frecuentes con el tratamiento con COPIKTRA. COPIKTRA puede causar erupciones y otras reacciones en la piel que pueden ser graves y provocar la muerte. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si experimenta la aparición o el empeoramiento de una erupción cutánea u otras reacciones en la piel durante el tratamiento con COPIKTRA, incluidas:
 - llagas o úlceras dolorosas en la piel, los labios o la boca;
 - erupción intensa con ampollas o descamación de la piel;
 - erupción con picazón;
 - erupción con fiebre.

Es posible que su proveedor de atención médica tenga que recetarle medicamentos, incluido un medicamento corticoesteroide, a fin de ayudar a tratar su erupción cutánea u otras reacciones en la piel.

- **Inflamación de los pulmones.** COPIKTRA puede provocar inflamación de los pulmones, lo que puede ser grave y provocar la muerte. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta aparición o empeoramiento de síntomas de tos o dificultad para respirar. Su proveedor de atención médica puede hacer pruebas para controlar los pulmones si usted tiene problemas para respirar durante el tratamiento con COPIKTRA. Su proveedor de atención médica puede tratarlo con un medicamento corticoesteroide si desarrolla inflamación de los pulmones que no se deba a una infección.

Si tiene alguno de los efectos secundarios graves anteriormente mencionados durante el tratamiento con COPIKTRA, su proveedor de atención médica puede interrumpir su tratamiento durante un período de tiempo, cambiar su dosis de COPIKTRA o interrumpir completamente su tratamiento con COPIKTRA.

Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de COPIKTRA?” para obtener más información acerca de los efectos secundarios.

¿Qué es COPIKTRA?

COPIKTRA es un medicamento de venta con receta que se usa para tratar adultos con:

- Leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico pequeño (LLP) que han recibido al menos 2 terapias previas que no funcionaron o ya no funcionan.
- Linfoma folicular (LF) que han recibido al menos 2 terapias previas que no funcionaron o ya no funcionan.

Se desconoce si COPIKTRA es seguro y eficaz en niños menores de 18 años de edad.

¿Qué le debo informar a mi proveedor de atención médica antes de tomar COPIKTRA?

Antes de tomar COPIKTRA, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

- Tiene problemas intestinales.
- Tiene problemas respiratorios o pulmonares.
- Tiene una infección.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. COPIKTRA puede dañar a su bebé en gestación.
 - Su proveedor de atención médica debe hacerle una prueba para la detección del embarazo para ver si está embarazada antes de comenzar el tratamiento con COPIKTRA.
 - Las **mujeres** que puedan quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz (anticoncepción) durante el tratamiento con COPIKTRA y por al menos 1 mes después de la última dosis de COPIKTRA. Hable con su proveedor de atención médica acerca de los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o cree que está embarazada durante el tratamiento con COPIKTRA.
 - Los **hombres** con parejas de sexo femenino que puedan quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz (anticoncepción) durante el tratamiento con COPIKTRA y durante al menos 1 mes después de la última dosis de COPIKTRA.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si COPIKTRA pasa a la leche materna. No debe amamantar durante el tratamiento ni por al menos 1 mes después de la última dosis de COPIKTRA.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. COPIKTRA y ciertos otros medicamentos pueden afectarse entre sí.

¿Cómo debo tomar COPIKTRA?

- Tome COPIKTRA exactamente de la forma en que su proveedor de atención médica le indique.
- Su proveedor de atención médica puede cambiar su dosis de COPIKTRA o indicarle que deje de tomar COPIKTRA. No cambie la dosis ni deje de tomar COPIKTRA sin hablar primero con su proveedor de atención médica.
- Trague las cápsulas de COPIKTRA enteras.
- No abra, rompa ni mastique las cápsulas de COPIKTRA.
- Puede tomar COPIKTRA con o sin alimentos.
- No omita una dosis de COPIKTRA. Si omite una dosis de COPIKTRA por **menos de 6 horas**, tome la dosis omitida de inmediato y luego tome la siguiente dosis en su horario habitual. Si omite una dosis por **más de 6 horas**, espere y tome la siguiente dosis en su horario habitual.
- Si toma demasiado COPIKTRA, llame a su proveedor de atención médica de inmediato, o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de COPIKTRA?

COPIKTRA puede causar efectos secundarios graves, incluidos:

- **Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de COPIKTRA?”.**
- **Aumento de las enzimas hepáticas.** COPIKTRA puede causar alteraciones en los análisis de sangre de la función hepática. Su proveedor de atención médica debe realizarle análisis de sangre durante el tratamiento con COPIKTRA para detectar problemas hepáticos. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta algún síntoma de problemas hepáticos, lo que incluye coloración amarilla de la piel o la parte blanca de los ojos (ictericia), dolor en la región abdominal, moretones o sangrado con mayor facilidad que la normal.
- **Recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia).** La neutropenia es frecuente en el tratamiento con COPIKTRA y, a veces, puede ser grave. Su proveedor de atención médica debe controlar sus recuentos sanguíneos en forma periódica durante el tratamiento con COPIKTRA. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene fiebre o cualquier otro signo de infección durante el tratamiento con COPIKTRA.

Los efectos secundarios frecuentes de COPIKTRA incluyen:

- cansancio
- náuseas
- fiebre
- infección de las vías respiratorias superiores
- tos
- dolor muscular y óseo
- recuento bajo de glóbulos rojos

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de COPIKTRA.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar COPIKTRA?

- Almacene COPIKTRA a temperatura ambiente entre 20 y 25 °C (68 a 77 °F).
- Mantenga COPIKTRA en su envase original hasta que esté listo para tomar su dosis.

Mantenga COPIKTRA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de COPIKTRA:

A veces, los medicamentos se recetan para propósitos distintos de los mencionados en la Guía del medicamento. No use COPIKTRA para una afección para la que no fue recetado. No le dé COPIKTRA a otras personas, aún si tienen los mismos síntomas que usted tiene. Puede hacerles daño. Puede pedirle a su farmacéutico o proveedor de atención médica más información sobre COPIKTRA escrita para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de COPIKTRA?

Ingrediente activo: duvelisib

Ingredientes inactivos: dióxido de sílice coloidal, crospovidona, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. Las cubiertas de las cápsulas contienen gelatina, dióxido de titanio, tinta negra y óxido de hierro rojo.

Fabricado para: Verastem Inc., Needham, MA 02494

Para obtener más información, vaya al www.COPIKTRA.com o llame al 1-833-570-2273.