

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Copiktra 15 mg kovat kapselit
Copiktra 25 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Copiktra 15 mg kovat kapselit

Jokainen kova kapseli sisältää 15 mg duvelisibia (monohydraattina).

Copiktra 25 mg kovat kapselit

Jokainen kova kapseli sisältää 25 mg duvelisibia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Copiktra 15 mg kovat kapselit

Läpikuultamattomat pinkit koon 2 kovat gelatiinikapselit, joissa on mustalla musteella painettu merkintä ”duv 15 mg”. Mitat: noin 18 mm x 6 mm (pituus ja halkaisija).

Copiktra 25 mg kovat kapselit

Läpikuultamattomat koon 2 kovat gelatiinikapselit, joiden toinen puoli on valkoinen tai luonnonvalkoinen ja toinen puoli oranssi ja joissa on mustalla musteella painettu merkintä ”duv 25 mg”. Mitat: noin 18 mm x 6 mm (pituus ja halkaisija).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Copiktra on tarkoitettu monoterapiana aikuispotilaille, joilla on

- uusiutunut tai hoitoon vastaamaton krooninen lymfaattinen leukemia (KLL) ja vähintään kaksi aiempaa hoitoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)
- follikulaarinen lymfooma (FL), johon ei ole saatu hoitovastetta vähintään kahdella aiemmalla hoidolla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)

4.2 Annostus ja antotapa

Copiktra-hoitoa saa antaa lääkäri, jolla on kokemusta syöpälääkkeiden käytöstä.

Annostus

Suositusannos on 25 mg duvelisibia kahdesti vuorokaudessa. Yksi hoitajakso kestää 28 vuorokautta. Hoitoa on jatkettava niin kauan, kunnes sairaus etenee tai kunnes ilmenee sellaista toksisuutta, jota ei voida hyväksyä.

Viivästyneet tai väliin jääneet annokset

Potilaille on annettava ohjeeksi, että jos annoksen ottaminen viivästyy alle kuusi tuntia, viivästynyt annos on otettava heti ja seuraava annos otetaan normaaliin aikaan. Jos annoksen ottaminen viivästyy yli kuusi tuntia, viivästynyt annos on jätettävä ottamatta ja seuraava annos otetaan normaaliin aikaan.

Annoksen muuttaminen CYP3A4:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä

Copiktran annos on pienennettävä 15 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, jos sen kanssa samanaikaisesti käytetään vahvoja CYP3A4:n estäjiä (esimerkiksi ketokonatsolia) [ks. kohta 4.5]. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos Copiktraa käytetään samanaikaisesti keskivahvojen CYP3A4:n estäjien (esimerkiksi flukonatsolin) kanssa. Duvelisibin aiheuttamia mahdollisia haittavaikutuksia on kuitenkin seurattava tiiviisti.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Toksisuutta hallitaan Taulukossa 1 l esitettyjen ohjeiden mukaisesti pienentämällä annosta sekä keskeyttämällä Copiktra-hoito tilapäisesti tai kokonaan.

Taulukko 1: Copiktran annoksen muuttaminen ja toksisuuden hallinta

Toksinen haittavaikutus	Haittavaikutuksen vakavuus	Suosittelut hallintatoimi
Muut kuin hematologiset haittavaikutukset		
Infektiot	Vähintään asteen 3 infektio	<ul style="list-style-type: none">• Copiktra-hoito keskeytetään siihen saakka, kunnes infektio on parantunut• Hoitoa jatketaan samalla tai pienemmällä annoksella (25 mg tai 15 mg kahdesti vuorokaudessa)
	Kliininen sytomegalovirusinfektio tai viremia (positiivinen tulos PCR- tai antigeenitestistä)	<ul style="list-style-type: none">• Copiktra-hoito keskeytetään siihen saakka, kunnes infektio on parantunut• Hoitoa jatketaan samalla tai pienemmällä annoksella (25 mg tai 15 mg kahdesti vuorokaudessa)• Jos Copiktra-hoitoa jatketaan, potilasta on seurattava sytomegaloviruksen uudelleenaktivoitumisen varalta vähintään kerran kuukaudessa (PCR- tai antigeenitestillä). Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin iNHL:ää, FL:ää (IPI-145-06) ja KLL:ää/SLL:ää (IPI-145-07), saatiin toisiinsa rinnastettavissa olevat tulokset samalla tai pienemmällä annoksella aloittamisesta.
	PJP-infektio	<ul style="list-style-type: none">• Jos PJP:tä epäillään, Copiktra-hoito on keskeytettävä siihen saakka, kunnes asia on selvitetty.• Jos PJP on vahvistettu, Copiktra-hoito on lopetettava.
Ei-infektioperäinen ripuli tai koliitti	Lievä/keskivaikea ripuli (aste 1–2, enintään kuusi ulostuskertaa vuorokaudessa lähtötilanteeseen nähden),	<ul style="list-style-type: none">• Annosta ei muuteta• Aloitetaan tukihoito ripulilääkkeillä tarpeen mukaan.• Seurataan vähintään kerran viikossa, kunnes ripuli on parantunut.

Toksinen haittavaikutus	Haittavaikutuksen vakavuus	Suositteltu hallintatoimi
	johon ripulilääkkeet tehoavat, TAI oireeton (asteen 1) koliitti	
	Lievä/keskivaikea ripuli (aste 1–2, enintään kuusi ulostuskertaa vuorokaudessa lähtötilanteeseen nähden), johon ripulilääkkeet eivät tehoa.	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra-hoito keskeytetään siihen saakka, kunnes infektio on parantunut • Aloitetaan tukihoito enteraalisesti vaikuttavilla steroideilla (esim. budesonidilla). • Seurataan vähintään kerran viikossa, kunnes ripuli on parantunut. • Hoitoa jatketaan pienemmällä annoksella (15 mg kahdesti vuorokaudessa)
	Mahakipu, lima- tai veriulosteet, muutokset suolen toiminnassa, peritoneaaliset merkit TAI vaikea ripuli (aste 3, yli kuusi ulostuskertaa vuorokaudessa lähtötilanteeseen nähden)	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra-hoito keskeytetään siihen saakka, kunnes infektio on parantunut • Aloitetaan tukihoito enteraalisesti vaikuttavilla steroideilla (esim. budesonidilla) tai systeemisillä steroideilla. • Seurataan vähintään kerran viikossa, kunnes ripuli on parantunut. • Hoitoa jatketaan pienemmällä annoksella (15 mg kahdesti vuorokaudessa) • Jos asteen 3 ripuli tai minkä tahansa asteinen koliitti uusiutuu, Copiktra-hoito on lopetettava.
	Hengenvaarallinen	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra-hoito lopetetaan.
Ihoreaktiot	Aste 1–2	<ul style="list-style-type: none"> • Annosta ei muuteta • Aloitetaan tukihoito perusvoiteilla, antihistamiineilla (kutinaan) tai paikallisesti käytettävillä steroideilla. • Seurataan tiiviisti
	Aste 3	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra-hoito keskeytetään siihen saakka, kunnes ihoreaktio on parantunut • Tarkistetaan kaikki samanaikaiset lääkitykset ja lopetetaan ne lääkkeet, jotka ovat mahdollisesti vaikuttaneet haittatapahtuman ilmaantumiseen. • Aloitetaan tukihoito steroideilla (paikallisesti tai systeemisesti) ja annetaan antihistamiinia kutinaan. • Seurataan vähintään kerran viikossa, kunnes ihoreaktio on parantunut. • Hoitoa jatketaan pienemmällä annoksella (15 mg kahdesti vuorokaudessa). • Ellei vaikea ihoreaktio parane tai jos se pahenee tai uusiutuu, Copiktra-hoito lopetetaan.
	Hengenvaarallinen	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra-hoito lopetetaan.
	SJS, TEN, DRESS (kaikki asteet)	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra-hoito lopetetaan haittavaikutuksen asteesta riippumatta.

Toksinen haittavaikutus	Haittavaikutuksen vakavuus	Suosittelut hallintatoimi
Keuhkotulehdus, jonka syyn ei epäillä olevan infektiivinen	Keskivaikea (asteen 2) oireileva keuhkotulehdus	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra-hoito keskeytetään. • Hoidetaan systeemisillä steroideilla. • Jos keuhkotulehdus lievenee astetta 0 tai 1 vastaavaksi, Copiktra-hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella (15 mg kahdesti vuorokaudessa). • Jos ei-infektiivinen keuhkotulehdus uusiutuu tai jos potilas ei vastaa steroidihoitoon, Copiktra-hoito lopetetaan.
	Vaikea (asteen 3) tai hengenvaarallinen keuhkotulehdus	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra-hoito lopetetaan. • Hoidetaan systeemisillä steroideilla.
Suurentuneet ALAT-/ASAT- arvot	3–5 × normaalin yläraja (ULN) (aste 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra-annosta ei muuteta. • Seurataan vähintään kerran viikossa, kunnes arvot pienenevät tasolle • < 3 × ULN.
	> 5–20 × ULN (aste 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra-hoito keskeytetään ja potilasta seurataan vähintään kerran viikossa, kunnes arvot pienenevät tasolle < 3 × ULN. • Copiktra-hoitoa jatketaan samalla annoksella (25 mg kahdesti vuorokaudessa) ensimmäisellä ilmenemiskerralla, tai pienemmällä annoksella (15 mg kahdesti vuorokaudessa) seuraavilla ilmenemiskerroilla
	> 20 × ULN (aste 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra-hoito lopetetaan.
Hematologiset haittavaikutukset		
Neutropenia	Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) 0,5–1,0 × 10 ⁹ /l	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra-annosta ei muuteta. • Seurataan absoluuttista neutrofiilimäärää vähintään kerran viikossa.
	ANC alle 0,5 × 10 ⁹ /l	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra-hoito keskeytetään. • ANC-arvoa seurataan, kunnes se on > 0,5 × 10⁹/l. • Copiktra-hoitoa jatketaan samalla annoksella (25 mg kahdesti vuorokaudessa) ensimmäisellä ilmenemiskerralla, tai pienemmällä annoksella (15 mg kahdesti vuorokaudessa) seuraavilla ilmenemiskerroilla
Trombosytopenia	Verihiutalemäärä 25 – < 50 × 10 ⁹ /l (aste 3), johon liittyy asteen 1 verenvuotoa	<ul style="list-style-type: none"> • Annosta ei muuteta • Verihiutalemäärää seurataan vähintään kerran viikossa
	Verihiutalemäärä 25 – < 50 × 10 ⁹ /l (aste 3), johon liittyy asteen 2 verenvuotoa tai verihiutalemäärä < 25 × 10 ⁹ /l (aste 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Copiktra-hoito keskeytetään. • Verihiutalemäärää seurataan, kunnes se on ≥ 25 × 10⁹/l ja kunnes verenvuoto on lakannut (tarvittaessa). • Copiktra-hoitoa jatketaan samalla annoksella (25 mg kahdesti vuorokaudessa), kun trombosytopenia ilmaantuu ensimmäisen kerran, tai pienemmällä annoksella (15 mg kahdesti vuorokaudessa), jos trombosytopenia uusiutuu.

Lyhenteet ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ANC = absoluuttinen neutrofiilimäärä; ASAT = aspartaattiaminotransferaasi; CMV = sytomegalovirus; DRESS = yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä; PCR = polymeerasiketjureaktio; PJP = *Pneumocystis jirovecii* -bakteerin aiheuttama keuhkokuume; SJS = Stevens-Johnsonin oireyhtymä; TEN = toksinen epidermaalinen nekrolyysi; ULN = normaalin yläraja.
Huomaus: Jos annoksia on lykättävä > 42 päivää hoitoon liittyvän myrkyllisyyden vuoksi, hoito on lopetettava kokonaan.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden (ikä \geq 65 vuotta) annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Tietoja ei ole saatavilla munuaisten vaikeasta ja loppuvaiheen vajaatoiminnasta, jota on tai ei ole hoidettu dialyysillä (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Aloitussannosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on Child-Pughin luokan A, B tai C maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriiset potilaat

Duvelisibin turvallisuutta ja tehoa enintään 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Ei ole asianmukaista käyttää Duvelisibia pediatriisilla potilailla kroonisen lymfaattisen leukemian tai follikulaarisen lymfooman hoitoon.

Antotapa

Copiktra otetaan suun kautta, ja se voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman sitä. Kapselit on nieltävä kokonaisina. Potilaille on kerrottava, ettei kapseleita saa avata, rikkoa tai pureksia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Duvelisibin turvallisuutta ja tehoa aiemmin annetun idelalisibin käytön jälkeen ei ole varmistettu.

Infektiot

Duvelisibia saaneilla potilailla on esiintynyt vakavia, myös kuolemaan johtaneita, infektiota. Yleisimmät vakavat infektiot olivat keuhkokuume, verenmyrkytys ja alahengitysteiden infektiot. Kaikenasteisten infektioiden ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli kolme kuukautta, ja 75 prosentissa tapauksista infektio ilmaantui kuuden kuukauden kuluessa (ks. kohta 4.8).

Kaikki infektiot on hoidettava ennen duvelisibihoidon aloittamista. Potilaita tulee tarkkailla infektion, myös hengitysteihin liittyvien löydösten ja oireiden, varalta koko hoidon ajan. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista uusista tai pahenevista infektiosta viipymättä (ks. hoitoa koskeva Taulukko1).

Duvelisibia saaneilla potilailla on esiintynyt vakavaa, myös kuolemaan johtanutta, PJP-keuhkokuumetta. Sen takia kaikille potilaille on annettava PJP:tä ehkäisevä/estävä hoito (ks. Taulukko1). Duvelisibia saaneilla potilailla on esiintynyt sytomegaloviruksen aiheuttamaa infektiota

tai sen uusiutumista. Profylaktisten viruslääkkeiden antamista on syytä harkita hoidon aikana sytomegalovirusinfektion ja sen uusiutumisen ehkäisemiseksi (ks. Taulukko 11).

Suosittelut profylaksit

Kaikki infektiot on hoidettava ennen duvelisibihoidon aloittamista. Potilaita tulee tarkkailla infektion, myös hengitysteihin liittyvien löydösten ja oireiden, varalta koko hoidon ajan. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista uusista tai pahenevista infektioista viipymättä (ks. hoitoa koskeva Taulukko 1).

Duvelisibihoidon aikana on annettava PJP:tä ehkäisevä/estävä hoito. Duvelisibihoidon päätyttyä PJP-profylaksia on jatkettava siihen asti, kunnes CD4-positiivisten T-solujen absoluuttinen määrä on yli 200 solua/ μ l.

Duvelisibihoito on keskeytettävä potilailta, joilla epäillään olevan minkä tahansa asteinen PJP, ja se on lopetettava kokonaan, jos PJP vahvistetaan.

Profylaktisten viruslääkkeiden antamista on syytä harkita duvelisibihoidon aikana sytomegalovirusinfektion ja sen uusiutumisen ehkäisemiseksi.

Ripuli tai koliitti

Duvelisibia saaneilla potilailla on esiintynyt vaikeaa, myös kuolemaan johtanutta, ripulia tai koliittia. Kaikenasteisen ripulin tai koliitin ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli neljä kuukautta, ja 75 prosentissa tapauksista ripuli tai koliitti ilmaantui kahdeksan kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Haittatapahtuman keston mediaani oli 0,5 kuukautta. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan aina, kun heille ilmaantuu ripuli ensimmäisen kerran tai kun se pahenee (ks. hoitoa koskeva Taulukko 1) (ks. kohta 4.8).

Ihoreaktiot

Duvelisibia saaneilla potilailla on esiintynyt vakavia, myös kuolemaan johtaneita, ihoreaktioita. Kuolemaan johtaneissa tapauksissa oli kyse yleisoireisesta eosinofiilisesta oireyhtymästä (DRESS) ja toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysistä (TEN). Minkä tahansa asteisen ihoreaktion ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli kolme kuukautta, ja haittatapahtuman keston mediaani oli yksi kuukausi (ks. kohta 4.8).

Vakavien ihoreaktioiden tyypillisiä piirteitä olivat kutina, punoitus tai makulo-papulaarinen ihottuma. Hieman harvinaisempia piirteitä olivat eksanteema, hilseily, erythrodermia, ihon kuoriutumisen, keratinosyyttien nekroosi ja näppyläinen ihottuma. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista uusista tai pahenevista ihoreaktioista (ks. hoitoa koskeva Taulukko 1). Kaikki samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet on tarkistettava, ja haittatapahtumaan mahdollisesti vaikuttaneiden lääkevalmisteiden käyttö on lopetettava.

Keuhkotulehdus

Duvelisibia saaneilla potilailla on esiintynyt vakavaa, myös kuolemaan johtanutta, keuhkotulehdusta, jolla ei ole ollut selvää infektiivistä syytä. Minkä tahansa asteisen keuhkotulehduksen ilmaantumiseen kestäneen ajan mediaani oli neljä kuukautta, ja 75 prosentissa tapauksista keuhkotulehdus ilmaantui yhdeksän kuukauden kuluessa (ks. kohta 4.8). Haittatapahtuman keston mediaani oli yksi kuukausi, ja 75 prosentissa tapauksista tulehdus parani kahden kuukauden kuluessa (ks. hoitoa koskeva Taulukko 11).

Maksatoksisuus

Duvelisibia saaneilla potilailla on todettu ALAT- ja/tai ASAT-arvojen suurenemista (aste 3 tai 4). Kahdella prosentilla potilaista ilmeni sekä ALAT- tai ASAT-arvon suurenemista yli 3 x ULN että kokonaisbilirubiinin suurenemista yli 2 x ULN. Minkä tahansa asteisen transaminaasiarvon suurenemisen ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli kaksi kuukautta ja haittatapahtuman keston

mediaani oli yksi kuukausi. Maksan toimintaa on seurattava kuukausittain duvelisibihoidon ajan etenkin kolmen ensimmäisen hoitokuukauden ajan. Tämä ohje koskee potilaita, joilla vain ALAT- ja ASAT-arvot ovat suurentuneet.

Neutropenia

Duvelisibia saaneilla potilailla on esiintynyt asteen 3 tai 4 neutropeniaa. Vähintään asteen 3 neutropenian ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli kaksi kuukautta, ja 75 prosentissa tapauksista neutropenia ilmaantui neljän kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Neutrofiilimäärää on seurattava vähintään joka toinen viikko duvelisibihoidon kahden ensimmäisen kuukauden ajan.

CYP3A4:n indusioijat

Duvelisibilille altistuminen voi vähetä, jos samaan aikaan käytetään vahvoja CYP3A:n indusioijia. Koska duvelisibin plasmapitoisuuden pieneneminen voi johtaa tehon heikentymiseen, duvelisibin ja vahvojen CYP3A:n indusioijien samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

CYP3A:n substraatit

Duvelisibi ja sen pääasiallinen metaboliitti, IPI-656, ovat vahvoja CYP3A4:n estäjiä. Duvelisibilla voi siis olla yhteisvaikutuksia sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A:n välityksellä, eli toisen lääkevalmisteen seerumipitoisuus saattaa suurentua (ks. kohta 4.5). Kun duvelisibia käytetään samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, toisen lääkevalmisteen valmisteselosteesta on luettava suositukset, jotka koskevat samanaikaista käyttöä CYP3A4:n estäjien kanssa. Duvelisibin käyttöä samanaikaisesti herkkien CYP3A:n substraattien kanssa on vältettävä, ja niiden sijasta on käytettävä muita lääkevalmisteita, jotka ovat vähemmän herkkiä CYP3A4:n estämiselle, mikäli mahdollista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset duvelisibin farmakokinetiikkaan

Vahvat ja keskivahvat CYP3A4:n indusioijat

Kun terveille aikuisille (N = 13) annettiin kerran vuorokaudessa 600 mg:n annos rifampisiinia, joka on vahva CYP3A:n indusioija, seitsemän päivän ajan yhdessä suun kautta otettavan 25 mg:n suuruisen duvelisibin kerta-annoksen kanssa, duvelisibin C_{max} pieneni 66 % ja AUC-arvo 82 %. Vahvan CYP3A:n indusioijan samanaikainen antaminen pienentää duvelisibin käyrän alle jäävää pinta-alaa (AUC) (ks. kohta 5.2), jolloin duvelisibin teho voi heikentyä. Duvelisibin antamista samaan aikaan vahvojen CYP3A4:n indusioijien (esimerkiksi apalutamidin, karbamatsepiinin, entsalutamidin, mitotantin, fenytoiinin, rifampisiinin ja mäkikuisman) kanssa on vältettävä.

Kun terveille aikuisille (N = 20) annettiin kahdesti vuorokaudessa 200 mg:n annos etraviriiniä, joka on keskivahva CYP3A:n indusioija, kymmenen päivän ajan yhdessä suun kautta otettavan 25 mg:n suuruisen duvelisibikerta-annoksen kanssa, duvelisibin C_{max} pieneni 16 % ja AUC-arvo 35 %. Duvelisibin antaminen samaan aikaan keskivahvojen CYP3A:n indusioijien kanssa pienentää duvelisibin AUC-arvoa melkein 1,5 kertaa, eikä annoksen pienentämistä suositella. Keskivahvoja CYP3A4:n indusioijia ovat bosentaani, efavirentsi, etraviriini, fenobarbitaali ja primidoni. Jos keskivahvaa CYP3A4:n indusioijaa on käytettävä, potilasta on seurattava tiiviisti, jotta tehon mahdollinen puuttuminen huomataan. Esimerkkejä: bosentaani, efavirentsi, etraviriini, fenobarbitaali, primidoni.

Vahvat ja keskivahvat CYP3A:n estäjät

Kun terveille aikuisille (N = 16) annettiin vahvaa CYP3A:n estäjää ketokonatsolia (annostus 200 mg kahdesti vuorokaudessa (BID) viiden päivän ajan) samaan aikaan suun kautta otettavan 10 mg:n suuruisen duvelisibikerta-annoksen kanssa, duvelisibin C_{max} suureni 1,7-kertaiseksi ja AUC-arvo nelinkertaiseksi. CYP3A4:n aikariippuvaisen autoinhibition vuoksi duvelisibin herkkyys keskivahvoille ja vahvoille CYP3A4:n estäjille vähenee vakaan tilan olosuhteissa. Fysiologiaan

pohjautuvan farmakokineettisen mallintamisen ja simuloinnin perusteella syöpäpotilaiden altistuminen duvelisibille kasvaa arviolta ~1,6-kertaiseksi vakaassa tilassa, kun samaan aikaan käytetään vahvoja CYP3A4:n estäjiä, joita ovat esimerkiksi ketokonatsoli ja itrakonatsoli.

Kun duvelisibia annetaan samanaikaisesti vahvan CYP3A4:n indusoijan (joita ovat esimerkiksi ketokonatsoli, indinaviiri, nefinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, klaritromysiini, telitromysiini, itrakonatsoli, nefatsodoni, kobisistaatti, vorikonatsoli ja posakonatsoli sekä greippimehu) kanssa (ks. kohta 4.2), sen annostusta on pienennettävä siten, että annos on 15 mg ja se otetaan kahdesti vuorokaudessa.

Fysiologiaan pohjautuvassa farmakokineettisessä mallintamisessa ja simuloinnissa arvioitiin, etteivät samanaikaisesti käytettävillä keskivahvoilla CYP3A4:n estäjillä ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta duvelisibille altistumiseen. Duvelisibin annosta ei tarvitse pienentää, kun sitä annetaan samanaikaisesti keskivahvojen CYP3A4:n estäjien (joita ovat esimerkiksi aprepitantti, diltiatseemi, dronedaroni, erytromysiini, flukonatsoli, fluvoksamiini, imatinibi, konivaptaani, kritsotinibi, siklosporiini, siprofloksasiini, tofisoopaami ja verapamiili) kanssa (ks. kohta 4.2).

Duvelisibin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

CYP3A4:n substraatit

Kun terveille aikuisille (N = 14) annettiin useita annoksia duvelisibia (25 mg kahdesti vuorokaudessa) viiden päivän ajan ja suun kautta otettava 2 mg:n kerta-annos midatsolaamia, herkkää CYP3A4:n substraattia, midatsolaamin AUC-arvo suureni 4,3-kertaiseksi ja C_{max} 2,2-kertaiseksi. Syöpäpotilailla vakaan tilan olosuhteissa tehdyt fysiologiaan pohjautuvat farmakokineettiset simulaatiot ovat osoittaneet, että midatsolaamin C_{max} -arvo suurensi noin 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvo ≥ 5 -kertaiseksi. Midatsolaamin ja duvelisibin samanaikaista käyttöä on siis vältettävä.

Duvelisibi ja sen pääasiallinen metaboliitti, IPI-656, ovat vahvoja CYP3A4:n estäjiä. CYP3A4:n substraatin annoksen pienentämistä on syytä harkita, kun sitä annetaan samaan aikaan duvelisibin kanssa etenkin sellaisten lääkevalmisteiden yhteydessä, joiden terapeuttinen indeksi on kapea. Potilaita on seurattava samaan aikaan annettujen herkkien CYP3A:n substraattien myrkyllisyydestä kertovien merkkien varalta. Herkkiä substraatteja ovat esimerkiksi seuraavat lääkeaineet: alfentaniili, avanafiili, buspironi, darifenasiini, darunaviiri, ebastiini, everolimuusi, ibrutinibi, konivaptaani, lomitapidi, lovastatiini, midatsolaami, naloksegoli, nisoldipiini, sakinaviiri, simvastatiini, sirolimuusi, takrolimuusi, tipranaviiri, triatsolaami, vardenafiili, busedonidi, dasatinibi, dronedaroni, eletriptaani, eplerenoni, felodipiini, indinaviiri, ketiapiini, lurasidoni, maravirokki, sildenafili, tikagrelori ja tolvaptaani. Kohtalaisen herkkiä substraatteja ovat esimerkiksi seuraavat lääkeaineet: alpratsolaami, aprepitantti, atorvastatiini, epiglustaatti, kolkisiini, pimotsidi, rilpiviriini, rivaroksabaani ja taladafiili. Luettelo ei ole tyhjentävä, vaan se on tarkoitettu vain viitteelliseksi ohjeeksi. Toisen lääkevalmisteen valmisteselesteesta on luettava samanaikaista antamista CYP3A4:n estäjien kanssa koskevat suositukset (ks. kohta 4.4).

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Ei vielä tiedetä, heikentääkö duvelisibi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Sen vuoksi hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttäviä naisia on kehoitettava käyttämään estemenetelmää toisena ehkäisyvuotona (ks. kohta 4.6).

Protonipumpun estäjät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi on osoittanut, etteivät protonipumpun estäjät vaikuta Copiktralle altistumiseen. Protonipumpun estäjiä voidaan käyttää samanaikaisesti duvelisibin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoja duvelisibin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia haittavaikutuksia kliinisesti merkittävällä pitoisuuksilla (ks. kohta 5.3). Varotoimenä Copiktran käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö duvelisibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rintaruokinnassa olevaan lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetys on keskeytettävä duvelisibihoidon ajaksi ja vähintään kuukauden ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Duvelisibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavissa tietoja. Rotilla havaittiin kiveksiin kohdistuvia vaikutuksia, joita ei kuitenkaan havaittu apinoilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Copiktralla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset (ilmaantuvuus $\geq 20\%$) ovat ripuli tai koliitti, neutropenia, ihottuma, väsymys, kuume, yskä, pahoinvointi, ylähengitystieinfektio, keuhkokuume, luustoon ja lihaksiin liittyvä kipu ja anemia.

Yleisimmät ilmoitetut vakavat haittavaikutukset olivat keuhkokuume, koliitti ja ripuli.

Taulukko haittavaikutuksista

Duvelisibihoitoon liittyvät haittavaikutukset on esitetty elinluokan ja yleisyyden mukaan Taulukossa 2. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Pahanlaatuisia verisairauksia sairastavilta duvelisibia saaneilta potilailta ilmoitetut haittavaikutukset (N = 442)

Elinluokka / suositeltava ilmaus tai haittavaikutus	Kaikki asteet	Vähintään aste 3
Infektiot		
Alahengitysteiden infektio ¹	Hyvin yleinen	Yleinen
Verenmyrkytys	Yleinen	Yleinen
Ylähengitysteiden infektio ¹	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Veri ja imukudos		
Neutropenia ¹	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Anemia ¹	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Trombosytopenia ¹	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Heikentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Hermosto		
Päänsärky ¹	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Hengenahdistus ¹	Hyvin yleinen	Yleinen
Keuhkotulehdus ²	Yleinen	Yleinen

Elinluokka / suositeltava ilmaus tai haittavaikutus	Kaikki asteet	Vähintään aste 3
Yskä ¹	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö		
Ripuli/koliitti ³	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Pahoinvointi ¹	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Oksentelu	Hyvin yleinen	Yleinen
Mahakipu ¹	Hyvin yleinen	Yleinen
Ummetus	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος		
Ihottuma ⁴	Hyvin yleinen	Yleinen
Kutina ¹	Yleinen	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu ¹	Hyvin yleinen	Yleinen
Nivelkipu	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Kuume	Hyvin yleinen	Yleinen
Väsytys ¹	Hyvin yleinen	Yleinen
Tutkimukset		
Lipaasiarvon suureneminen	Yleinen	Yleinen
Transaminaasiarvojen suureneminen ⁵	Hyvin yleinen	Yleinen

¹ Ryhmäilmaus reaktioista, joille on useita suositeltuja ilmauksia.

² Keuhkotulehdus sisältää seuraavat suositellut ilmaukset: keuhkotulehdus, interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkojen infiltraatio.

³ Ripuli tai koliitti sisältää seuraavat suositellut ilmaukset: koliitti, enterokoliitti, mikroskooppinen koliitti, haavainen paksusuolitulehdus, ripuli, veriripuli.

⁴ Ihottuma sisältää seuraavat suositellut ilmaukset: dermatiitti (myös allerginen, eksfoliatiivinen ja perivaskulaarinen), eryteema (myös erythema multiforme), ihottuma (myös eksfoliatiivinen, erytematoottinen, follikulaarinen, yleistynyt, makulopapulaarinen, kutiseva, märkärakkulainen), toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja toksinen äkillinen ihottuma, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, toistopunoittuma ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

⁵ Transaminaasiarvojen suureneminen sisältää seuraavat suositellut ilmaukset: alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen, aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen, transaminaasiarvojen suureneminen, hypertransaminasemia, hepatosellulaarinen vaurio, hepatotoksisuus.

Huomautus: Jos annoksia on lykättävä > 42 päivää hoitoon liittyvän myrkyllisyyden vuoksi, hoito on lopetettava kokonaan.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Yleisimmät vakavat infektiot olivat keuhkokuume, verenmyrkytys ja alahengitysteiden infektiot. Minkä tahansa asteisen infektion puhkeamiseen kuluneen ajan mediaani oli kolme kuukautta (vaihteluväli: 1 päivä – 32 kuukautta), ja 75 prosentissa tapauksista reaktiot ilmaantuivat kuuden kuukauden kuluessa. Infektiot on hoidettava ennen duvelisibihoidon aloittamista. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista uusista infektion merkeistä ja oireista tai niiden pahenemisesta.

Infektion hoitoa koskevia lisätietoja on kohdassa 4.2 (Taulukko 1) ja kohdassa 4.4.

Ripuli ja koliitti

Minkä tahansa asteisen ripulin tai koliitin puhkeamiseen kuluneen ajan mediaani oli neljä kuukautta (vaihteluväli: 1 päivä – 33 kuukautta), ja 75 prosentissa tapauksista reaktiot ilmaantuivat kahdeksan kuukauden kuluessa. Haittatapahtuman keston mediaani oli 0,5 kuukautta (vaihteluväli: 1 päivä – 29 kuukautta; 75. persentiili: 1 kuukausi). Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan uudesta ripulista tai sen pahenemisesta.

Ei-infektiivinen keuhkotulehdus

Minkä tahansa asteisen keuhkotulehduksen puhkeamiseen kuluneen ajan mediaani oli neljä kuukautta (vaihteluväli: 9 päivää – 27 kuukautta), ja 75 prosentissa tapauksista reaktiot ilmaantuivat yhdeksän

kuukauden kuluessa. Haittatapahtuman keston mediaani oli yksi kuukausi, ja 75 prosentissa tapauksista tulehdus parani kahden kuukauden kuluessa.

Duvelisibihoito on lopetettava niiltä potilailta, joilla on uusia tai eteneviä merkkejä ja oireita keuhko-ongelmista, kuten yskää, hengenahdistusta, hypoksiaa tai radiologisessa tutkimuksessa havaittavia interstiaalisia infiltraatteja taikka joiden happisaturaatio pienenee yli 5 prosenttia. Näiden oireiden etiologia on selvitettävä. Jos keuhkotulehdus on infektiivinen, potilaan duvelisibihoito voidaan aloittaa uudelleen aiemmin käytössä olleella annoksella, kunhan infektio sekä keuhko-ongelmiin viittaavat merkit ja oireet ovat parantuneet.

Vakavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Minkä tahansa asteisen ihoreaktion puhkeamiseen kuluneen ajan mediaani oli kolme kuukautta (vaihteluväli: 1 päivä – 29 kuukautta, 75. persentiili: 6 kuukautta), ja haittatapahtuman keston mediaani oli yksi kuukausi (vaihteluväli: 1 päivä – 37 kuukautta, 75. persentiili: 2 kuukautta). Vakavia ihoreaktioita ovat ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Mahdollisen yliannostuksen yhteydessä potilasta on seurattava toksisuuden merkkien varalta (ks. kohta 4.8). Yliannostuksen yhteydessä on aloitettava yleiset tukihoidot ja hoito. Potilasta on seurattava löydösten ja oireiden varalta myös laboratoriokokein ja elintoimintoja tarkkailemalla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkkeaineet, fosfatidyli-inositoli-3-kinaasin (PI3K) estäjät, ATC-koodi: L01EM04

Vaikutusmekanismi

Duvelisibi on fosfatidyli-inositoli-3-kinaasin p110 δ (PI3K- δ) ja PI3K- γ kaksoisestäjä. PI3K- δ :n estäminen vähentää suoraan pahanlaatuisien B-solulinjojen ja primääriin KLL:n kasvainsolujen proliferaatiota ja elossapysymistä, kun taas PI3K- γ :n estäminen vähentää CD4-positiivisten T-solujen ja makrofagien aktiivisuutta pahanlaatuisia B-soluja tukevassa kasvaimen mikroympäristössä. Annostuksella 25 mg kahdesti vuorokaudessa duvelisibin plasmapitoisuus ei välttämättä ole tarpeeksi suuri, jotta PI3K- γ :n estäminen olisi pysyvää, ja PI3K- γ :n estämisen vaikutus tehoon saattaa olla vähäinen.

Sydämen sähköfysiologia

Useiden duvelisibiannosten (25 ja 75 mg kahdesti vuorokaudessa) vaikutusta korjattuun QT-aikaan (QTc-aika) arvioitiin potilailla, joilla oli aiemmin hoidettuja pahanlaatuisia verisairauksia. QTc-ajassa ei havaittu yli 20 ms:n pidentymistä.

Kliininen teho uusiutuneen tai hoitoon vastaamattoman KLL:n/SLL:n hoidossa

IPI-145-07

Satunnaistetussa avoimessa monikeskustutkimuksessa (tutkimus IPI-145-07) verrattiin duvelisibia ja ofatumumabia 319 aikuispotilaalla, joilla oli joko KLL (N = 312) tai SLL (N = 7). Näillä potilailla oli vähintään yksi aiempi hoito takanaan. Potilaat eivät olleet soveltuvia puriinianalogeilla annettavaan hoitoon (National Comprehensive Cancer Network -verkoston tai European Society for Medical Oncology -yhdistyksen ohjeiden mukaan). Tässä joukossa oli myös potilaita, joiden sairaus oli uusiutunut ≤ 36 kuukauden kuluessa puriinipohjaisesta kemoimmunoterapiasta tai ≤ 24 kuukauden kuluessa puriinipohjaisesta yksilääkehoidosta. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joita oli hoidettu aikaisemmin BTK:n tai PI3K:n estäjillä. Yksikään tutkimukseen valituista potilaista ei ollut saanut BCL-2:n estäjällä annettavaa hoitoa aikaisemmin.

Tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 joko ryhmään, joka sai 25 mg duvelisibia kahdesti vuorokaudessa siihen saakka, kunnes sairaus eteni tai kunnes myrkyllisyyttä ei voitu enää hyväksyä, tai ryhmään, joka sai ofatumumabia seitsemän hoitosyklin ajan. Ofatumumabia annettiin laskimoon, ja sen aloitusannos oli 300 mg. Viikon kuluttua sitä alettiin antaa 2 000 mg kerran viikossa (seitsemän annosta) ja sitten 2 000 mg neljän viikon välein (vielä neljä annosta). Ofatumumabihoitoa sai antaa enintään seitsemän hoitosykliä, eikä kukaan potilaista saanut ofatumumabia kauemmin kuin seitsemän hoitosykliä.

Koko tutkimuspopulaatiossa (160 potilasta satunnaistettiin duvelisibiryhmään ja 159 potilasta ofatumumabiryhmään) potilaiden iän mediaani oli 69 vuotta (vaihteluväli: 39–90 vuotta). Potilaista 68 prosenttia oli yli 65-vuotiaita ja 60 prosenttia miehiä, ja 92 prosentilla Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -luokituksen mukainen toimintakykyystatus oli 0 tai 1. Potilaista 61 prosentilla Rai-vaihe oli $\geq I$ ja 39 prosentilla Binet-vaihe oli $\geq B$. Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla oli mutatoitumaton IGHV (immunoglobuliinin raskasketjun geeni V-111), oli 71 prosenttia. Yhteensä 38 prosenttia potilaista oli saanut aiemmin yhteen hoitolinjaan perustuvaa hoitoa, kun taas 62 prosenttia oli saanut aiemmin kahteen tai useampaan linjaan perustuvaa hoitoa. Potilaista 94 prosenttia oli saanut aiemmin alkylaattorihoitoa, 38 prosenttia potilaista oli saanut aiemmin bendamustiinihoitoa ja 80 prosenttia potilaista rituksimabihoitoa. Duvelisibiryhmän potilaista 60 prosenttia ja ofatumumabiryhmän potilaista 71 prosenttia oli saanut aiemmin puriinianalogihoitoa (mutta heidän sairautensa ei ollut IwCLL:n määritelmän mukaan refraktorinen). Lähtötilanteessa 46 prosentilla potilaista oli vähintään yksi kasvain (≥ 5 cm). Potilaista 24 prosentilla oli dokumentoitu 17p-deleetio, 32 prosentilla oli dokumentoitu 17p-deleetio ja/tai TP53-mutaatio ja 23 prosentilla oli dokumentoitu 11q-deleetio. Alustavan diagnoosin saamiseen kuluneen ajan mediaani oli seitsemän vuotta (vaihteluväli: 0,3–34,7 vuotta). Sen ajan mediaani, joka oli kulunut viimeisintä uusiutumista / hoitoon vastaamattomuutta koskevasta diagnoosista, oli 2,4 kuukautta (vaihteluväli: 0,2–80,2 kuukautta). Viimeisimmästä systeemisestä hoidosta kuluneen ajan mediaani oli 19,5 kuukautta (vaihteluväli: 0,5–148,8 kuukautta).

Satunnaistetun hoidon aikana duvelisibilille altistumisen keston mediaani oli 12 kuukautta (vaihteluväli: 0,2–37). Potilaista 72 prosenttia sai duvelisibia vähintään kuusi kuukautta ja 49 prosenttia sai sitä vähintään 12 kuukautta. Ofatumumabilille altistumisen keston mediaani oli viisi kuukautta (vaihteluväli: $< 0,1$ –6 kuukautta).

Copiktran hyväksyntä perustuu sen tehoa ja turvallisuutta niillä potilailla koskevaan analyysiin, jotka olivat saaneet vähintään kahteen hoitolinjaan perustuvaa hoitoa aiemmin, sillä hyöty-riskisuhde oli tässä raskaampaa hoitoa saaneessa populaatiossa suurempi kuin tutkimuksen kokonaispopulaatiossa.

Tässä potilasalaryhmässä, jotka olivat saaneet vähintään kahteen hoitolinjaan perustuvaa hoitoa aiemmin (95 potilasta satunnaistettiin duvelisibiryhmään ja 101 potilasta ofatumumabiryhmään), potilaiden mediaani-ikä oli 69 vuotta (vaihteluväli: 40–90 vuotta). Potilaista 70 prosenttia oli yli 65-vuotiaita ja 59 prosenttia miehiä ja 88 prosentilla ECOG-luokituksen mukainen toimintakykyystatus oli 0 tai 1. Potilaista 62 prosentilla Rai-vaihe oli $\geq I$ ja 38 prosentilla Binet-vaihe oli $\geq B$. Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla oli mutatoitumaton IGHV (immunoglobuliinin raskasketjun geeni V-111), oli 69 prosenttia. Yhteensä 46 prosenttia potilaista oli saanut aiemmin kahteen hoitolinjaan perustuvaa hoitoa, kun taas 54 prosenttia oli saanut aiemmin kolmeen tai useampaan linjaan perustuvaa hoitoa. Potilaista 96 prosenttia oli saanut aiemmin alkylaattorihoitoa, 51 prosenttia potilaista oli saanut aiemmin bendamustiinihoitoa ja 86 prosenttia potilaista rituksimabihoitoa. Duvelisibiryhmän potilaista 70 prosenttia ja ofatumumabiryhmän potilaista 77 prosenttia oli saanut

aiemmin puriinanalogihoitoa (mutta heidän sairautensa ei ollut IwCCL:n määritelmän mukaan refraktorinen). Lähtötilanteessa 52 prosentilla potilaista oli vähintään yksi kasvain (≥ 5 cm). Potilaista 22 prosentilla oli dokumentoitu 17p-deleetio, 31 prosentilla oli dokumentoitu 17p-deleetio ja/tai TP53-mutaatio ja 27 prosentilla oli dokumentoitu 11q-deleetio. Alustavan diagnoosin saamiseen kuluneen ajan mediaani oli kahdeksan vuotta (vaihteluväli: 0,9–34,7 vuotta). Sen ajan mediaani, joka oli kulunut viimeisintä uusiutumista / hoitoon vastaamattomuutta koskevasta diagnoosista, oli 2,6 kuukautta (vaihteluväli: 0,2–69 kuukautta). Viimeisimmästä systeemisestä hoidosta kuluneen ajan mediaani oli 15,5 kuukautta (vaihteluväli: 0,5–107,2 kuukautta).

Satunnaistetun hoidon aikana duvelisibile altistumisen keston mediaani oli 13 kuukautta (vaihteluväli: 0,2–37). Potilaista 80 prosenttia sai duvelisibia vähintään kuusi kuukautta ja 52 prosenttia sai sitä vähintään 12 kuukautta. Ofatumumabile altistumisen keston mediaani oli viisi kuukautta (vaihteluväli: < 0,1–6 kuukautta).

Teho perustui etenemättömyysaika (PFS) koskevaan päätetapahtumaan, jota arvioi riippumaton arviointikomitea (IRC). Kummankin ryhmän potilaiden sairauden etenemisen seuranta jatkettiin satunnaistetun hoidon päättymisen jälkeen seuraavan syöpähoidon alkamiseen asti. Muihin tehoa koskeviin mittareihin kuului esimerkiksi kokonaisvasteisuus. Tehoa koskevat päätetapahtumat, kokonaisvasteisuus ja kokonaiseloonjääminen, määritettiin keskeisiksi toissijaisiksi tehon päätetapahtumiksi, ja niitä testattiin vuorotellen vain, jos etenemättömyysaika koskeva päätetapahtuma oli merkitsevä.

Tulokset on esitetty Taulukossa 3 ja Kuvassa 1 potilaiden alaryhmästä, jossa potilailla oli vähintään kaksi aiempaa hoitokertaa.

Taulukko 3: Teho KLL:ssä vähintään kahden aiemman hoidon jälkeen (IPI-145-07)

Tulos	Duvelisibi N = 95	Ofatumumabi N = 101
PFS (IRC)		
PFS:n mediaani (95 %:n CI), kuukautta ^a	16,4 (12,0, 20,5)	9,1 (7,9, 10,7)
Riskisuhde (95 %:n CI), ^b duvelisibi/ofatumumabi	0,4 (0,27, 0,59)	
p-arvo	<0,0001	
Vasteisuus (IRC)		
ORR, n (%) ^c (95 %:n CI)	75 (78,9) (70,7, 87,1)	39 (38,6) (29,1, 48,1)
CR, n (%)	0	0
PR, n (%)	75 (78,9)	39 (38,6)
p-arvo	<0,0001	
Kokonaiseloonjääminen (OS^d)		
OS:n mediaani (95 %:n CI), kuukautta ^a	45,2 (35,9, 59,7)	46,9 (33,3, 75,0)
Riskisuhde (95 %:n CI), ^b duvelisibi/ofatumumabi p-arvo	1,1 (0,7, 1,6) 0,6065	

Lyhenteet CI = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; IRC = riippumaton arviointikomitea; PFS = etenemättömyysaika; PR = osittainen vaste;

^a Kaplan-Meierin estimaatti

^b Stratifioitu Coxin suhteellisen vaaran malli, jossa on käytetty satunnaistamisessa käytettyjä satunnaistamisositteita

^c IWCLL:n tai kansainvälisen työryhmän tarkistetut vastekriteerit, hoitoon liittyvää lymfosytoosia koskeva modifikaatio

^d Kokonaiseloonjäämistä koskeva analyysi sisältää tiedot potilaista, jotka saivat tutkimuksessa ofatumumabia ja myöhemmin duvelisibia jatkotutkimuksessa, hoitoaikaan mukaisen analyysin perusteella. Kummankin ryhmän potilaiden kokonaiseloonjäämisen seuranta jatkettiin satunnaistetun hoidon päättymisen jälkeen riippumatta siitä, millaista hoitoa potilaat saivat myöhemmin. Kokonaiseloonjääminen on päivitetty lopullisen analyysin perusteella, joka tehtiin, kun kaikkien potilaiden tutkimukseen osallistuminen oli päättynyt.

Taulukko 4: Yhteenveto PFS:stä ja vasteosuuksista alaryhmien hoidossa, vähintään kaksi aiempaa hoitoa saaneet potilaat – (IPI-145-07)

Tulos (IRC)	Duvelisibi	Ofatumumabi
17p-deleetio/TP53-mutaatio	N = 29	N = 30
PFS:n mediaani (95 %:n CI), kuukautta ^a	12,8 (8,9, 22,1)	8,7 (5,3, 12,6)
Riskisuhde (95 %:n CI), ^b duvelisibi/ofatumumabi	0,36 (0,18, 0,72)	
ORR (95 %:n CI) ^c	72,4 (56,1, 88,7)	36,7 (19,4, 53,9)
Ikä ≥65	N = 68	N = 69
PFS:n mediaani (95 %:n CI), kuukautta ^a	16,4 (10,4, 24,0)	9,2 (8,7, 10,8)
Riskisuhde (95 %:n CI), ^b duvelisibi/ofatumumabi	0,38 (0,24, 0,61)	
ORR (95 %:n CI) ^c	77,9 (68,1, 87,8)	39,1 (27,6, 50,6)
Mutatoitumaton IGHV	N = 65	N = 70
PFS:n mediaani (95 %:n CI), kuukautta ^a	17,4 (12,0, 24,0)	9,0 (7,3, 10,7)
Riskisuhde (95 %:n CI), ^b duvelisibi/ofatumumabi	0,27 (0,17, 0,45)	
ORR (95 %:n CI) ^c	86,2 (77,8, 94,6)	40 (28,5, 51,5)

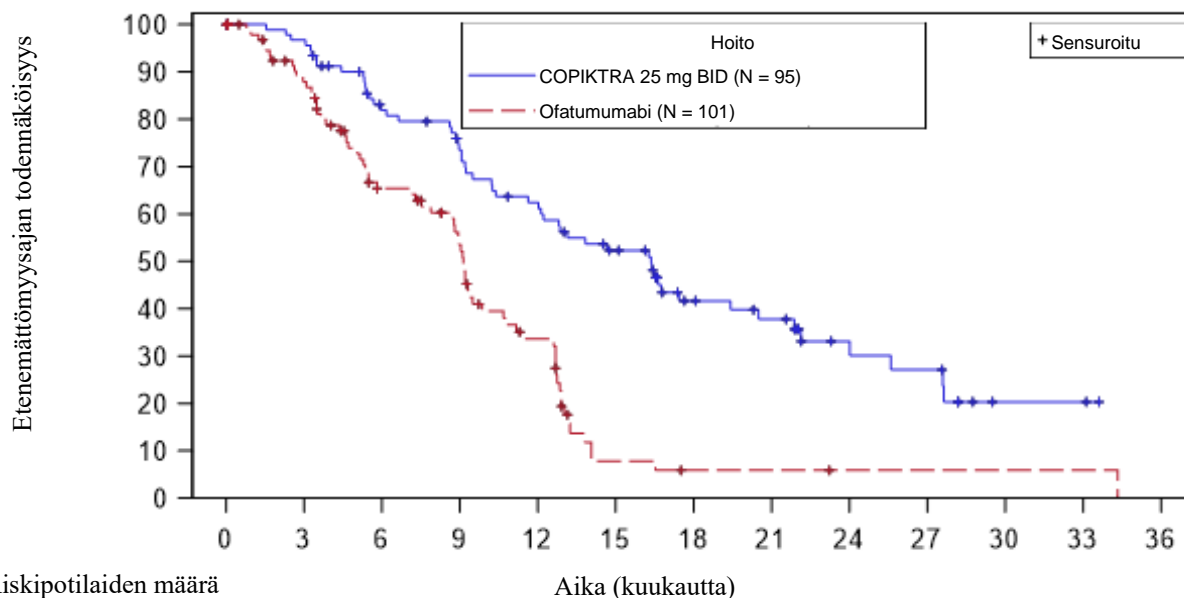
Lyhenteet: CI = luottamusväli; IRC = riippumaton arviointikomitea; PFS = etenemättömyysaika

^a Kaplan-Meierin estimaatti

^b Coxin suhteellisen vaaran malli

^c IWCLL:n tai kansainvälisen työryhmän tarkistetut vastekriteerit, hoitoon liittyvää lymfocytoosia koskeva modifikaatio

Kuva 1: Kaplan-Meierin käyrä PFS:stä IRC:n mukaan, vähintään kaksi aiempaa hoitoa saaneet potilaat (IPI-145-07)



Riskipotilaiden määrä

COPIKTRA	95	88	69	60	50	39	23	19	11	9	2	2	0
Ofatumumabi	101	78	52	39	22	4	2	2	1	1	1	1	0

Kliininen teho uusiutuneen tai hoitoon vastaamattoman follikulaarisen lymfooman (FL:n) hoidossa

IPI-145-06

Duvelisibin teho potilailla, joiden follikulaarista lymfoomaa on hoidettu aiemmin, perustuu yhden hoitoryhmän sisältäneeseen monikeskustutkimukseen (tutkimus IPI-145-06). Tässä tutkimuksessa

duvelisibia (25 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin 129 potilaalle, joilla oli hidaskasvuinen B-solulyymfooma (iNHL, mukaan lukien FL, n = 83; SLL, n = 28; ja marginaalivyöhykkeen lymfooma [MZL], n = 18) ja joiden sairauteen rituksimabi ja joko kemoterapia tai radioimmunoterapia eivät tehonneet. Sairaus määritettiin refraktoriseksi, kun osittaista pienempi remissio tai relapsi oli ilmaantunut kuuden kuukauden kuluessa viimeisestä annoksesta. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli asteen 3b follikulaarinen lymfooma tai laaja-alaista solujen transformaatiota, eikä potilaita, joille oli tehty allogeeninen siirto tai jotka olivat altistuneet PI3K:n estäjälle tai Brutonin tyrosiinikinaasin estäjälle aikaisemmin.

Mediaani-ikä oli 65 vuotta (vaihteluväli: 30–90 vuotta). Potilaista 50 prosenttia oli yli 65-vuotiaita ja 14 prosenttia vähintään 75-vuotiaita, 68 prosenttia miehiä ja 40 prosentilla kasvain oli lähtötilanteessa tehdyn arvioinnin perusteella suurikokoinen (kohdelesio \geq 5 cm). Potilaiden hoitojen mediaani oli kolme aiempaa hoitolinjaa (vaihteluväli: 1–18). Yhteensä 96 prosentilla viimeisin hoito ei ollut tehonnut, ja 77 prosentilla hoitovastetta ei ollut saatu kahdella tai useammalla aiemmalla hoitolinjalla. Rituksimabihoito ei ollut tehonnut 98 prosentille potilaista, kun taas 91 prosentilla potilaista alkyloivalla aineella annettu hoito ei ollut tehonnut. Useimmilla potilailla (noin 75 prosentilla) relapsi ilmaantui varhain (ei hoitovastetta tai etenevä sairaus [PD] tai aika seuraavaan hoitoon alle kaksi vuotta) heidän ensimmäisen hoitonsa jälkeen. Alustavan diagnoosin saamiseen kuluneen ajan mediaani oli 4,5 vuotta (vaihteluväli: 4 kuukautta – 27 vuotta). Useimpien potilaiden (95 %) ECOG-luokituksen mukainen toimintakyky oli 0 tai 1.

Duvelisibile altistumisen keston mediaani oli seitsemän kuukautta (vaihteluväli: 0,4–45,5). Potilaista 53 prosenttia sai duvelisibia vähintään kuusi kuukautta ja 26 prosenttia sai sitä vähintään 12 kuukautta.

Tehon perusteena oli ensisijainen päätetapahtuma eli kokonaisvasteosuus. Toissijaisia päätetapahtumia olivat etenemättömyysaika, vasteen kesto IRC:n arvioinnin perusteella ja kokonaiseloonjääminen (Taulukko 5).

Taulukko 5: Teho potilailla, jotka olivat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, joilla oli relapsoitunut tai refraktorinen FL (IPI-145-06)

Päätetapahtuma	
Follikulaarinen lymfooma	N = 73
ORR, n (%) ^a	29 (40)
95 %:n CI	(31, 54)
CR, n (%)	0
PR, n (%)	29 (40)
Vasteen kesto	
Vaihteluväli, kuukautta	0,0 ⁺ – 41,9
DOR:n mediaani (95 %:n CI), kuukautta ^a	10,01 (6,3, NE)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; IRC = riippumaton arviointikomitea; ORR = kokonaisvasteosuus; PR = osittainen vaste

^a IRC kansainvälisen työryhmän tarkistettujen kriteerien mukaan

^b Kaplan-Meierin estimaatti

⁺ Tarkoittaa sensuroitua havaintoa.

Iäkkäät potilaat

Duvelisibin kliinisissä tutkimuksissa oli 270 potilasta (61 prosenttia), jotka olivat vähintään 65-vuotiaita, ja 104 potilasta (24 prosenttia), jotka olivat vähintään 75-vuotiaita. Alle 65-vuotiaiden ja vähintään 65-vuotiaiden potilaiden välillä ei havaittu suuria eroja tehossa tai turvallisuudessa. Iäkkäiden potilaiden (ikä \geq 65 vuotta) annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset duvelisibia sisältävän lääkevalmisteen käytöstä kypsien B-solujen aiheuttamien pahanlaatuisten kasvainten

hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin potilaisiin saakka (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Duvelisibilille altistuminen suureni kerta-annoksen yhteydessä annos-pitoisuussuhteen mukaisesti annosvälillä 8–75 mg (0,3–3 kertaa suositeltu annos). Annos-pitoisuussuhdetta ei määritetty useiden annosten jälkeen.

Kun potilaille oli annettu 25 mg duvelisibia kahdesti vuorokaudessa, vakaassa tilassa enimmäispitoisuuden (C_{max}) geometrinen keskiarvo (CV%) oli 1,5 (64 %) $\mu\text{g/ml}$ ja AUC-arvo oli 7,9 (77 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Imeytyminen

Kun terveille vapaaehtoisille oli annettu 25 mg:n kerta-annos duvelisibia suun kautta, absoluuttinen biologinen hyötösuus oli 42 prosenttia. Huippupitoisuuden (T_{max}) saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani potilailla oli 1–2 tuntia.

Ruokailun vaikutus

Duvelisibia annettaessa ruokailua ei tarvitse ottaa huomioon. Kun duvelisibikerta-annoksen kanssa annettiin rasvainen ateria (rasvan osuus noin 50 prosenttia aterian kokonaiskaloripitoisuudesta), C_{max} -arvo pieneni paasto-olosuhteisiin nähden noin 37 prosenttia ja AUC-arvo pieneni noin 6 prosenttia.

Jakautuminen

Duvelisibi sitoutuu proteiineihin yli 95-prosenttisesti. Veri-plasmasuhde oli keskimäärin 0,5. Vakaan tilan ilmeisen jakaantumistilavuuden (V_{ss}/F) geometrinen keskiarvo (CV%) on 28,5 l (62 %).

Biotransformaatio

Duvelisibi metaboloituu pääasiassa sytokromi P450:n (CYP3A4) välityksellä. Pääasiallinen metaboliitti on IPI-656, joka on farmakologisesti epäaktiivinen kliinisesti havaituilla pitoisuuksilla.

Eliminaatio

Lymfooma- tai leukemiapotilailla vakaan tilan ilmeisen systeemisen puhdistuman geometrinen keskiarvo (CV%) on 4,2 l/h (56 %). Duvelisibin eliminaation puoliintumisajan geometrinen keskiarvo (CV%) on 4,7 h (57 %) 0–8 tunnin kuluessa annoksen antamisesta.

Erittyminen

Kun potilaille annettiin suun kautta 25 mg:n kerta-annos radioleimattua duvelisibia, 79 prosenttia radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen (11 prosenttia muuttumattomana) ja 14 prosenttia erittyi virtsaan (1 prosentti muuttumattomana). Nämä luvut on saatu terveiltä tutkimushenkilöiltä.

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimukset *in vitro*

Duvelisibi on P-glykoproteiinin (P-gp:n) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP:n) substraatti. Duvelisibi imeytyy voimakkaasti suun kautta otettuna, eikä P-gp:n ja BCRP:n estäjien odoteta sen vuoksi aiheuttavan kliinisesti merkittävää vaikutusta.

In vitro -tutkimukset sekä ihmisestä saadut farmakokineettiset tiedot *in vivo* viittaavat siihen, että kliinisesti merkitykselliset lääkaineiden yhteisvaikutukset duvelisibin ja sen pääasiallisen metaboliitin IPI-656:n sekä OAT1:n, OAT3:n, OCT1:n, OCT2:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, BCRP:n tai P-gp:n välillä ovat epätodennäköisiä. Sen vuoksi yhteisvaikutustutkimuksia Pgp:n, BCRP:n ja CYP2C8:n kanssa ei pidetä tarpeellisina.

Sekä duvelisibi että IPI-656 määritettiin CYP2C8:n ja CYP3A4:n suoriksi estäjiksi ja CYP3A4:n metaboliariippuvaisiksi estäjiksi (ks. kohta 4.5). Simulaatioiden mukaan duvelisibi voi supratherapeuttisina annoksina olla CYP2C8:n heikko estäjä, mutta on epätodennäköistä, että siitä aiheutuisi kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia.

Erytispotilasryhmät

Iällä (18–90 vuotta), sukupuolella, etnisellä taustalla, munuaisten vajaatoiminnalla (kreatiniinipuhdistuma 23–80 ml/min), maksan vajaatoiminnalla (Child-Pughin luokka A, B ja C) ja painolla (40–154 kg) ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta duvelisibille altistumiseen.

Duvelisibin farmakokinetiikka oli hyvin vaihtelevaa potilailla, joilla oli keskivaiketta ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa. Lievää, keskivaiketta ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla duvelisibin AUC_{0-∞}-arvon geometrinen keskiarvo oli (noin 20 prosenttia) pienempi verrattuna terveillä tutkimushenkilöillä todettuun altistumiseen, ja se oli 89 prosenttia, 94 prosenttia ja 81 prosenttia terveillä tutkimushenkilöillä todetusta altistumisesta. Tätä ei pidetä kliinisesti merkitsevänä. Keskiarvosta ja vaikeasta vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden altistuminen vaihteli hyvin paljon (CV% 46–67 %), ja näitä potilaita on siksi seurattava tiiviisti haittatapahtumien varalta (ks. kohta 4.4). Syöpäpotilaita koskevat altistumisarvot olivat noin kaksi kertaa suuremmat kuin terveiltä tutkimushenkilöiltä saadut arvot.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annoksen myrkyllisyyttä koskevissa tutkimuksissa, jotka tehtiin rotilla ja jaavanmakakeilla, havaitut haittavaikutukset liittyivät pääasiassa voimakkaisiin farmakologisiin vaikutuksiin, mikä oli odotuksenmukaista. Haittavaikutuksia todettiin myös imukudoksissa, luuytimessä ja hematologisissa parametreissa, kun vapaalle duvelisibille altistuminen oli 8–16-kertaista. Duvelisibin kokonaispitoisuuden osalta tämä vastaa 2–11 kertaa suurempaa ihmisille suositeltua enimmäisannosta (MRHD), joka on 25 mg kahdesti vuorokaudessa.

In vitro- tai *in vivo* -tutkimuksissa duvelisibi ei aiheuttanut geneettisiä vaurioita.

Annoksenmääritystutkimuksissa sekä keskeisissä alkion ja sikiön kehitysmyrkyllisyyttä koskevissa tutkimuksissa, jotka tehtiin rotilla ja kaneilla, duvelisibi (vapaa fraktio) aiheutti alkion ja sikiön kehitykseen kohdistuvaa myrkyllisyyttä vain, kun vapaan lääkeaineen pitoisuudet plasmassa olivat >25-kertaisia ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (25 mg kahdesti vuorokaudessa) nähden, mikä vastaa nelin- tai viisinkertaista kokonaisplasmapitoisuutta.

Duvelisibilla ei ole tehty hedelmällisyyteen liittyviä tutkimuksia. Toistuvan annoksen myrkyllisyyttä koskevissa tutkimuksissa tehtiin myös histologisia tutkimuksia uros- ja naarasrottien kudospäätteistä. Urosten osalta muutoksia todettiin kiveksissä (sientiehyiden epiteelin atrofia, paino tavallista pienempi, kivesten pehmeys) ja lisäkiveksissä (pienikokoisuus, oligospermia/aspermia) ja naaraiden osalta munasarjoissa (paino tavallista pienempi) ja kohdussa (atrofia).

Duvelisibista ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Kolloidinen piidioksidi
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa

Kapselin kuori

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E 172)

Musta painomuste

Sellakka

Musta rautaoksidi (E 172)

Propyleeniglykoli

Ammoniumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Copiktra 15 mg, kovat kapselit

4 vuotta

Copiktra 25 mg, kovat kapselit

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Copiktra 15 mg kovat kapselit

Lapsiturvallinen läpipainopakkaus (PVC-PE-PCTFE/alumiini)

Pakkauskoko: 28 päivän pakkaus sisältää 56 kapselia (2 läpipainopakkausta, joissa kummassakin 28 kapselia).

Copiktra 25 mg kovat kapselit

Lapsiturvallinen läpipainopakkaus (PVC-PE-PCTFE/alumiini)

Pakkauskoko: 28 päivän pakkaus sisältää 56 kapselia (2 läpipainopakkausta, jossa kummassakin 28 kapselia).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämisen suhteen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1542/001

EU/1/21/1542/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19 toukokuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Millmount Healthcare Limited (käy kauppa nimellä PCI Pharma Services)
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkitsevään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Copiktra 15 mg kovat kapselit
duvelisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 15 mg duvelisibia (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kovaa kapselia (2 läpipainopakkausta, joissa kummassakin 28 kapselia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle..

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1542/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Copiktra 15 mg kapselit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN SISÄLTÄVÄSSÄ ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Copiktra 15 mg kovat kapselit
duvelisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 15 mg duvelisibia (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

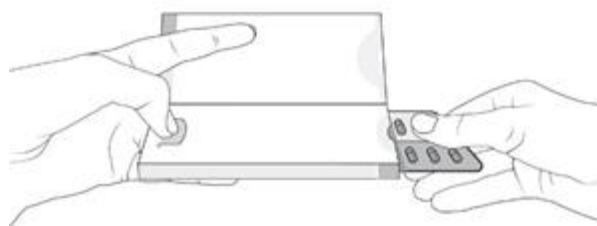
4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

1. Paina näytetystä kohdasta ja pidä painettuna



AVAAMISOHJEET

1. Paina nappia kevyesti peukalonkynnellä ja pidä sitä painettuna.
2. Vedä kapselilevy ulos.
3. Etsi läpipainolevystä oikean päivän kapseli, paina se ulos ja ota se.
4. Sulje pakkaus työntämällä läpipainolevy takaisin pakkaukseen.

2. Vedä tästä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1542/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Copiktra 15 mg kovat kapselit
duvelisibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Secura Bio Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Copiktra 25 mg kovat kapselit
duvelisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 25 mg duvelisibia (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kovaa kapselia (2 läpipainopakkausta, joissa kummassakin 28 kapselia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1542/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Copiktra 25 mg kapselit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN SISÄLTÄVÄSSÄ ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Copiktra 25 mg kovat kapselit
duvelisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 25 mg duvelisibia (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

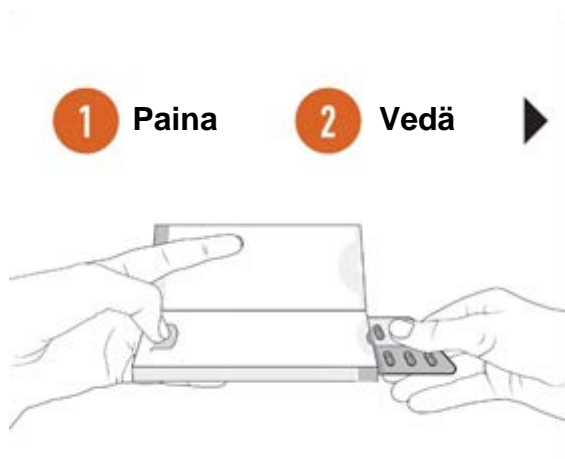
4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

1. Paina näytetystä kohdasta ja pidä painettuna



AVAAMISOHJEET

1. Paina nappia kevyesti peukalonkynnellä ja pidä sitä painettuna.
2. Vedä kapselilevy ulos.
3. Etsi läpipainolevystä oikean päivän kapseli, paina se ulos ja ota se.
4. Sulje pakkaus työntämällä läpipainolevy takaisin pakkaukseen.

2. Vedä tästä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1542/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI -LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Copiktra 25 mg kovat kapselit
duvelisibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Secura Bio Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO<, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>

Erä

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Copiktra 15 mg kovat kapselit

Copiktra 25 mg kovat kapselit
duvelisibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Copiktra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Copiktraa
3. Miten Copiktra otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Copiktran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Copiktra on ja mihin sitä käytetään

Copiktra on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on duvelisibi. Se toimii estämällä sellaisten entsyymien aiheuttamat vaikutukset, joita B-lymfosyytit (eräs valkosolujen tyyppi) tarvitsevat kasvaakseen ja pysyäkseen elossa. Nämä entsyymit ovat yliaktiivisia tietyissä valkosoluihin kohdistuvissa syövässä, ja estämällä niiden toiminnan Copiktra voi tappaa B-lymfosyyttiperäiset syöpäsolut ja vähentää niiden määrää.

Copiktraa käytetään seuraavien B-lymfosyyttien aiheuttamien syöpien hoidossa:

- krooninen lymfaattinen leukemia (tai pienilymfosyyttinen lymfooma)
- follikulaarinen leukemia.

Näissä sairauksissa B-lymfosyytit monistuvat liian nopeasti ja elävät liian kauan, joten niitä on liikaa veressä tai imusolmukkeissa. Copiktraa käytetään, kun potilaille on annettu vähintään kaksi muuta hoitoa, jotka eivät tehonneet tai eivät tehoa enää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Copiktraa

Älä käytä Copiktraa,

- jos olet allerginen duvelisibilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Jos et ole varma, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Copiktraa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin alat käyttää Copiktraa,

- jos sinulla on infektio. Se on hoidettava, ennen kuin alat käyttää Copiktraa.
- jos sinulla on suolisto-ongelmia

- jos sinulla on keuhkoihin tai hengitykseen liittyviä ongelmia.

Infektiot

Infektiot ovat yleisiä Copiktra-hoidon aikana. Ne voivat olla vakavia ja jopa kuolemaan johtavia. Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle heti, jos sinulla on kuumetta, vilunväristyksiä tai muita infektion merkkejä Copiktra-hoidon aikana. Lääkäri voi määrätä Copiktra-hoitosi aikana toista lääkettä, joka on tarkoitettu tiettyntyyppisten infektioiden ehkäisemiseen.

Ripuli tai suolitulehdus

Ripuli tai suolitulehdus (koliitti) ovat yleisiä Copiktra-hoidon aikana. Ne voivat olla vakavia ja jopa kuolemaan johtavia. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle heti, jos sinulle ilmaantuu uusi tai paheneva ripuli, jos ulostat limaa tai verta wc:ssä käydessäsi tai jos sinulla on voimakasta vatsakipua. Lääkärin tai apteekkihenkilökunnan on tällöin määrättävä ripulin hoitoon tarkoitettua lääkettä, ja sinut on tutkittava vähintään kerran viikossa. Jos ripuli on vaikea tai jos ripulilääkkeet eivät tehoa, saatat tarvita steroidilääkitystä.

Ihoreaktiot

Copiktra voi aiheuttaa ihottumia ja muita ihoreaktioita. Ne voivat olla vakavia ja jopa kuolemaan johtavia. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle heti, jos sinulle ilmaantuu uusi tai paheneva ihottuma tai muita ihoreaktioita Copiktra-hoidon aikana. Niitä voivat olla esimerkiksi seuraavat:

- kipeät rakkulat tai haavat iholla, huulissa tai suussa
- vaikea rakkulainen ihottuma tai ihon kuoriutuminen
- kutiseva ihottuma
- ihottuma, johon liittyy kuumetta.

Lääkärin täytyy kenties määrätä lääkkeitä, myös steroidilääkettä, ihottuman tai muiden ihoreaktioiden hoitamiseen.

Keuhkotulehdus

Copiktra voi aiheuttaa keuhkotulehdusta. Se voi olla vakava ja jopa kuolemaan johtava. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle heti, jos sinulle ilmaantuu uusi tai paheneva yskä tai hengitysvaikeuksia. Lääkäri saattaa tehdä keuhkojesi toimintaa mittaavia testejä, jos sinulla on hengitysvaikeuksia. Lääkäri voi hoitaa sinua steroidilääkkeellä, jos sinulle kehittyy sellainen keuhkotulehdus, joka ei johdu infektiosta.

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Copiktra voi aiheuttaa poikkeavia tuloksia maksan toimintaa mittaavissa verikokeissa. Lääkäri seuraa mahdollisten maksaongelmien kehittymistä Copiktra-hoidon aikana. Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu maksaongelmien oireita. Niitä ovat esimerkiksi ihon tai silmänvalkuaisten kellertyminen (keltatauti), mahakipu, mustelmat ja tavallista helpommin ilmaantuva verenvuoto.

Veriarvot

Copiktralla hoidettavilla potilailla voi esiintyä valkosolujen määrän vähenemistä (neutropenia) ja punasolujen määrän vähenemistä (anemia tai verettömyys). Ne voivat olla vakavia. Lääkäri määrää sinut säännöllisesti verikokeisiin. Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu kuumetta tai muita infektion merkkejä tai jos koet väsymystä tai huimausta tai jos sinulla on päänsärkyä.

Jos sinulle ilmaantuu jokin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista Copiktra-hoidon aikana, lääkäri voi keskeyttää Copiktra-hoidon, muuttaa Copiktran annosta tai lopettaa Copiktra-hoidon kokonaan.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Copiktra

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Se on tärkeää, koska Copiktra voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan ja jotkin muut lääkkeet voivat vaikuttaa myös Copiktran toimintaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- **alfentaniili, fentanyl, metadoni, buprenorfiini/naloksoni** (kivun lievittämisessä käytettäviä lääkkeitä)
- **alfutsosiini** (laajentuneen eturauhasen hoidossa käytettävä lääke)
- **amiodaroni, bepridiili, disopyramidi, lidokaiini, kinidiini** (sydänongelmien hoidossa käytettäviä lääkkeitä)
- **amlodipiini, diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini, verapamiili** (korkean verenpaineen ja sydänongelmien hoidossa käytettäviä lääkkeitä)
- **amprenaviiri, atatsanaviiri, darunaviiri, efavirensi, etraviriini, fosamprenaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri** (HIV-infektion hoidossa käytettäviä lääkkeitä)
- **aprepitantti** (oksentelun ehkäisemisessä käytettävä lääke)
- **bokepreviiri, telapreviiri** (hepatiitti C:n hoidossa käytettäviä lääkkeitä)
- **bosentaani** (keuhkoverenpainetaudin eli hengitysvaikeuksia aiheuttavan keuhkosairauden hoidossa käytettävä lääke)
- **budesonidi, flutikasoni** (allergisen nuhan ja astman hoidossa käytettäviä lääkkeitä) ja **salmeteroli** (astman hoidossa käytettävä lääke)
- **buspironi, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami, kloratsepaatti, tsolpideemi** (hermoston häiriöiden hoidossa käytettäviä lääkkeitä)
- **karbamatsipiini, mefenytioini, fenytioini** (kouristuskohtausten estämisessä käytettäviä lääkkeitä)
- **siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi** (elinsiirron jälkeisen hyljintäreaktion estämisessä käytettäviä lääkkeitä)
- **klaritromysiini, erytromysiini, nafsilliini, siprofloksasiini, telitromysiini** (bakteeri-infektioiden hoidossa käytettäviä lääkkeitä)
- **sisapridi** (tiettyjen mahaongelmien hoidossa käytettävä lääke)
- **kolkisiini** (kihdin hoidossa käytettävä lääke)
- **konivaptaani** (sydänongelmien hoidossa käytettävä lääke)
- **dabigatraani, varfariini** (veren hyytymistä estäviä lääkkeitä)
- **dasatinibi, imatinibi, nilotinibi, paklitakseli, vinblastiini, vinkristiini** (syövän hoidossa käytettäviä lääkkeitä)
- **dihydroergotamiini, ergotamiini** (migreenin hoidossa käytettäviä lääkkeitä)
- **flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli** (sieni-infektioiden hoidossa käytettäviä lääkkeitä)
- **midatsolaami, triatsolaami** (suun kautta otettavat lääkemuodot, joita käytetään unilääkkeenä tai ahdistuksen lievittämiseen)
- **modafiiniili** (liiallisen uneliaisuuden hoidossa käytettävä lääke)
- **suun kautta otettavat tai implantoidut hormonaaliset ehkäisyvalmisteet** (raskauden ehkäisyyn käytettävät lääkkeet)
- **pimotsidi** (poikkeavien ajatusten tai tunteiden hoidossa käytettävä lääke)
- **ketiapiini** (skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vaikean masennuksen hoidossa käytettävä lääke)
- **rifabutiini, rifampisiini** (bakteeri-infektioiden, myös tuberkuloosin, hoidossa käytettäviä lääkkeitä)
- **sildenafil, tadalafil** (impotenssin ja keuhkoverenpainetaudin eli hengitysvaikeuksia aiheuttavan keuhkosairauden hoidossa käytettäviä lääkkeitä)
- **ns. statiiniläkkeet, kuten atorvastatiini, lovastatiini, simvastatiini** (kolesterolipitoisuuden pienentämiseen käytettäviä lääkkeitä)
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*, masennuksen ja ahdistuneisuuden hoidossa käytettävä kasvirohdosvalmiste)

- **tradotsoni** (masennuksen hoidossa käytettävä lääke).

Copiktra ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippimehun juomista. Greippimehu voi vaikuttaa Copiktran toimintatapaan.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen ottamista. Ennen Copiktra-hoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti.

Copiktran käyttöä on vältettävä raskauden aikana.

Jos tulet raskaaksi Copiktra-hoidon aikana, kerro siitä lääkärille mahdollisimman pian.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Copiktra rintamaitoon. Älä imetä Copiktra-hoidon aikana. Viimeisen annoksen jälkeen sinun on oltava imettämättä vähintään kuukauden ajan.

Ehkäisy

Käytä Copiktra-hoidon ajan ja vähintään kuukauden ajan viimeisestä Copiktra-annoksesta tehokasta ehkäisyä, joka sisältää kaksi erilaista luotettavaa ehkäisymenetelmää.

Ehkäisytabletit

Ei tiedetä, vähentääkö Copiktra ehkäisytablettien tehoa. Jos käytät ehkäisytabletteja Copiktra-hoidon aikana, sinun pitää käyttää myös estemenetelmään perustuvaa ehkäisyä (esimerkiksi kondomia). Kysy lääkäriltä neuvoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Copiktra ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

3. Miten Copiktraa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Copiktran suositusannos on 25 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa. Lääkäri voi kuitenkin muuttaa Copiktran annosta tai kehottaa sinua lopettamaan Copiktra-hoidon, jos sinulle ilmaantuu tiettyjä haittavaikutuksia. Älä muuta annosta tai lopeta Copiktran käyttämistä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Nielaise Copiktra-kapselit kokonaisina.

Älä avaa, murskaa tai pureskele kapseleita. Voit ottaa Copiktran joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä. Kerro lääkärille tai hoitajalle, jos sinulla on vaikeuksia niellä näitä kapseleita.

Jos otat enemmän Copiktraa kuin sinun pitäisi

Jos otat liikaa Copiktraa, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin heti tai hakeudu lähimmälle päivystyspoliklinikalle. Ota lääkepakkaus ja tämä seloste mukaan. Ne helpottavat sen kertomista, mitä lääkettä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Copiktran

Ole huolellinen, ettet unohda ottaa Copiktra-annosta. Jos Copiktra-annoksen ottaminen on viivästynyt alle kuusi tuntia, ota väliin jäänyt annos heti, ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Jos annoksen ottaminen viivästyy yli kuusi tuntia, jätä viivästynyt annos ottamatta ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kapselin.

Jos lopetat Copiktran ottamisen

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri kehota siihen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia.

Hakeudu lääkäriin välittömästi, jos havaitset jotakin seuraavista:

- Kuume, vilunväristykset tai muita infektion merkkejä
- Uusi tai paheneva ripuli, lima- tai veriuloste tai kova vatsakipu
- Uusi tai paheneva ihottuma tai muita ihoreaktioita, esimerkiksi
 - kipeät rakkulat tai haavat iholla, huulissa tai suussa
 - vaikea rakkulainen ihottuma tai ihon kuoriutuminen
 - ihottuma, jonka yhteydessä ilmaantuu kutinaa tai kuumetta
- uusi tai paheneva yskä tai hengitysvaikeudet.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset: saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä

- Ylä- ja alahengitysteiden infektiot, keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- Valkosolujen vähyys (neutropenia)
- Punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- Veren hyytymistä edistävien verisolujen määrän väheneminen (trombosytopenia)
- Heikentynyt ruokahalu
- Päänsärky
- Hengenahdistus (dyspnea)
- Yskä
- Suolitulehdus (koliitti), ripuli (vetinen, löysä tai pehmeä uloste), oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
- Ulostamisvaikeudet (ummetus)
- Ihottuma, joka voi olla rakkulainen
- Lihasten ja luuston kipu (tuki- ja liikuntaelinten kipu), nivelkipu (artralgia)
- Kuume
- Väsymyksen tai heikotuksen tunne
- Haiman toimintaa mittaavan proteiinin arvon suureneminen (todetaan verikokeissa)
- Maksaentsyymiarvojen suureneminen (todetaan verikokeissa)

Yleiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä

- Infektio voi levitä elintärkeisiin elimiin, jolloin ne eivät toimi kunnolla (verenmyrkytys)
- Keuhkotulehdus (pneumoniitti, johon liittyy yskää ja hengitysvaikeuksia)

Melko harvinaiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta

- Ihon vaikea, mahdollisesti kuolemaan johtava kuoriutuminen (toksinen epidermaalinen nekrolyysi), Stevens-Johnsonin oireyhtymä, lääkeainehottuma, johon liittyy valkosolujen määrän lisääntymistä (eosinofiliaa) sekä koko kehoon kohdistuvia oireita

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Copiktran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Copiktra sisältää

- Vaikuttava aine on duvelisibi. Jokainen kova kapseli sisältää 15 mg tai 25 mg duvelisibia (monohydraattina).
- Muut aineet ovat:
- Kapselin sisältö: kolloidinen piidioksidi, krospovidoni, magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa.
- Kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E 171), punainen rautaoksidi (E 172).
- Musta painomuste: sellakka, musta rautaoksidi (E 172), propyleeniglykoli, ammoniumhydroksidi.

Copiktran kuvaus ja pakkauksen sisältö

Copiktra 15 mg kovat kapselit

- Läpinäkymätön pinkki kapseli, jonka runko-osassa mustalla musteella painettu painatus ”duv 15 mg”.
- Pakkauskoko: 28 päivän pakkaus sisältää 56 kapselia (2 läpipainopakkausta, joissa kummassakin 28 kapselia).

Copiktra 25 mg kovat kapselit

- Läpinäkymätön kapseli, jossa valkoinen tai luonnonvalkoinen runko-osa ja oranssi kansiosa. Runko-osassa mustalla musteella painettu painatus ”duv 25 mg”.
- Pakkauskoko: 28 päivän pakkaus sisältää 56 kapselia (2 läpipainopakkausta, joissa kummassakin 28 kapselia).

Myyntiluvan haltija

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Irlanti

Valmistaja

Millmount Healthcare Limited (käy kauppa nimellä PCI Pharma Services)
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irlanti

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.