I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Copiktra 15 mg kõvakapslid
Copiktra 25 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Copiktra 15 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 15 mg duvelisiibi (monohüdraadina)

Copiktra 25 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 25 mg duvelisiibi (monohüdraadina)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Copiktra 15 mg kõvakapslid

Läbipaistmatud roosad želatiinist kõvakapslid (suurus nr 2), millele on musta tindiga trükitud „duv 15 mg“. Mõõtmed: u 18 mm × 6 mm (pikkus ja läbimõõt).

Copiktra 25 mg kõvakapslid

Läbipaistmatud valged või valkjad ja oranžid želatiinist kõvakapslid (suurus nr 2), millele on musta tindiga trükitud „duv 25 mg“. Mõõtmed: u 18 mm × 6 mm (pikkus ja läbimõõt).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Copiktra monoteraapia on näidustatud järgmiste seisunditega täiskasvanud patsientide raviks:

- retsidiveerunud või refraktoorne krooniline lümfotsüütleukeemia pärast vähemalt kaht varasemat ravikuuri (vt lõigud 4.4 ja 5.1);
- follikulaarlümfoom, mis on refraktoorne pärast vähemalt kaht varasemat süsteemset ravikuuri (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Copiktraga peab läbi viima vähiravi alal kogenud arst.

Annustamine

Soovitatav annus on 25 mg duvelisiibi kaks korda ööpäevas. Tsükkel koosneb 28 päevast. Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni.

Hilinenud või vahelejäänud annus
Patsientidele tuleb öelda, et kui annuse vahelejäämisest on möödas alla 6 tunni, tuleb vahelejäänud annus võtta kohe ja järgmine annus võtta tavapärasel ajal. Kui annuse vahelejäämisest on möödas üle 6 tunni, tuleb patsientidel soovitada oodata ja võtta järgmine annus tavapärasel ajal.

Annuse muutmine samaaegsel kasutamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega
Copiktra annust tuleb vähendada 15 mg-ni kaks korda päevas, kui seda manustatakse koos CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool) [vt lõik 4.5]. Manustamisel koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (nt flukonasool) ei ole vaja annust kohandada, kuid patsienti tuleb duvelisiibi võimalike kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida.

Annuse muutmine kõrvaltoimete korral
Toksilisi toimeid tuleb ravida tabeli 1 järgi kas annuse vähendamise, Copiktra-ravi ajutise katkestamise või lõpetamise teel.

Tabel 1: Copiktra annuse muutmine ja toksiliste toimete ravimine

Toksilisus	Kõrvaltoime raskusaste	Soovitatav ravi
Mittehematoloogilised kõrvaltoimed		
Infektsioonid	3. astme või raskem infektsioon	• Katkestage ravi Copiktraga kuni lahenemiseni • Jätkake sama või vähendatud annusega (25 mg või 15 mg kaks korda ööpäevas)
	Kliiniline CMV infektsioon või vireemia (positiivne PCR või antigeeni test)	• Katkestage ravi Copiktraga kuni lahenemiseni • Jätkake sama või vähendatud annusega (25 mg või 15 mg kaks korda ööpäevas) • Kui ravi Copiktraga jätkatakse, jälgige patsiente CMV reaktiveerumise suhtes (PCR või antigeeni test) vähemalt korra kuus. Kliinilistes uuringutes iNHL, FL (IPI-145-06) ja CLL/SLL (IPI-145-07) olid sama annusega ravi alustamise ja annuse vähendamise tulemusnäitajad võrreldavad.
	PJP	• PJP kahtluse korral katkestage ravi Copiktraga kuni hindamiseni • PJP kinnituse korral lõpetage ravi Copiktraga
Mittenakkuslik kõhulahtisus või koliit	Kerge/mõõdukas kõhulahtisus (1./2. aste, kuni 6 väljaheidet ööpäevas üle lähtetaseme), mis allub kõhulahtisuse ravimitele VÕI asümptomaatiline (1. astme) koliit	• Annuse muutmine pole vajalik • Vajadusel alustage toetavat ravi kõhulahtisuse ravimitega • Jälgige vähemalt korra nädalas kuni lahenemiseni
	Kerge/mõõdukas kõhulahtisus (1./2. aste, kuni 6 väljaheidet ööpäevas üle lähtetaseme), mis ei allu kõhulahtisuse ravimitele	• Katkestage ravi Copiktraga kuni lahenemiseni • Alustage toetavat ravi seedetraktile toimivate steroididega (nt budesoniid) • Jälgige vähemalt korra nädalas kuni lahenemiseni

Toksilisus	Kõrvaltoime raskusaste	Soovitatav ravi
		• Jätkake vähendatud annusega (15 mg kaks korda ööpäevas)
	Kõhuvalu, roojaeritus koos lima või verega, sooletegevuse muutus, peritoneaalnähud VÕI raske kõhulahtisus (3. aste, > 6 väljaheidet ööpäevas üle lähtetaseme)	• Katkestage ravi Copiktraga kuni lahenemiseni • Alustage toetavat ravi seedetraktile toimivate steroididega (nt budesoniid) või süsteemsete steroididega • Jälgige vähemalt korra nädalas kuni lahenemiseni • Jätkake vähendatud annusega (15 mg kaks korda ööpäevas) • Korduva 3. astme kõhulahtisuse või korduva mis tahes astme koliidi korral lõpetage ravi Copiktraga
	Eluohtlik	• Lõpetage ravi Copiktraga
Nahareaktsioonid	1./2. aste	• Annuse muutmine pole vajalik • Alustage toetavat ravi pehmendavate ainete, antihistamiinide (sügeluse vastu) või toopiliste steroididega • Jälgige hoolikalt
	3. aste	• Katkestage ravi Copiktraga kuni lahenemiseni • Vaadake üle kõik samal ajal kasutatavad ravimid ja lõpetage kõigi ravimite võtmine, mis võivad kõrvaltoimet soodustada • Alustage toetavat ravi steroididega (toopilised või süsteemsed) ja antihistamiinidega sügeluse vastu • Jälgige vähemalt korra nädalas kuni lahenemiseni • Jätkake vähendatud annusega (15 mg kaks korda ööpäevas) • Kui raske nahareaktsioon ei parane, süveneb või kordub, lõpetage ravi Copiktraga
	Eluohtlik	• Lõpetage ravi Copiktraga
	SJS, TEN, DRESS (mis tahes raskusaste)	• Lõpetage ravi Copiktraga, sõltumata raskusastmest
Pneumoniit, millel pole oletatavalt nakkuslikku põhjust	Mõõdukas (2. astme) sümptomaatiline pneumoniit	• Katkestage ravi Copiktraga • Ravige süsteemsete steroididega • Kui pneumoniit paraneb raskusastmeni 0 või 1, võib ravi Copiktraga jätkata vähendatud annuses (15 mg kaks korda ööpäevas) • Kui mittenakkuslik pneumoniit kordub või kui patsient ei allu steroidravile, lõpetage ravi Copiktraga
	Raske (3. astme) või eluohtlik pneumoniit	• Lõpetage ravi Copiktraga • Ravige süsteemsete steroididega
ALAT/ASAT tõus	3...5 × üle normi ülempiiri (2. aste)	• Säilitage Copiktra annus • Jälgige vähemalt kord nädalas, kuni väärtus naaseb tasemele • < 3 × üle normi ülempiiri

Toksilisus	Kõrvaltoime raskusaste	Soovitatav ravi
	> 5...20 × üle normi ülempiiri (3. aste)	• Katkestage ravi Copiktraga ja jälgige vähemalt kord nädalas, kuni väärtus naaseb tasemele < 3 × üle normi ülempiiri • Esimesel korral jätkake Copiktraga samas annuses (25 mg kaks korda ööpäevas) ja järgmisel korral vähendage annust (15 mg kaks korda ööpäevas)
	> 20 × üle normi ülempiiri (4. aste)	• Lõpetage ravi Copiktraga
Hematoloogilised kõrvaltoimed		
Neutropeenia	Neutrofiilide absoluutarv (ANC) 0,5...1,0 × 10^9/l	• Säilitage Copiktra annus • Jälgige neutrofiilide absoluutarvu vähemalt korra nädalas
	Neutrofiilide absoluutarv alla 0,5 × 10^9/l	• Katkestage ravi Copiktraga • Jälgige neutrofiilide absoluutarvu, kuni see tõuseb > 0,5 × 10^9/l • Esimesel korral jätkake Copiktraga samas annuses (25 mg kaks korda ööpäevas) ja järgmisel korral vähendage annust (15 mg kaks korda ööpäevas)
Trombotsütopeenia	Trombotsüütide arv 25 kuni < 50 × 10^9/l (3. aste) koos 1. astme verejooksuga	• Annuse muutmine pole vajalik • Jälgige trombotsüütide arvu vähemalt korra nädalas
	Trombotsüütide arv 25 kuni < 50 × 10^9/l (3. aste) koos 2. astme verejooksuga või trombotsüütide arv < 25 × 10^9/l (4. aste)	• Katkestage ravi Copiktraga • Jälgige trombotsüütide arvu, kuni see tõuseb ≥ 25 × 10^9/l ja kuni verejooks laheneb (kui asjakohane) • Esimesel korral jätkake Copiktraga samas annuses (25 mg kaks korda ööpäevas) ja järgmisel korral vähendage annust (15 mg kaks korda ööpäevas)

Lühendid: ALAT = alaniini aminotransferaas; ANC = neutrofiilide absoluutarv (*absolute neutrophil count*); ASAT = aspartaadi aminotransferaas; CMV = tsütomegaloviirus (*cytomegalovirus*); DRESS = ravimreaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*); PCR = polümeraasi ahelreaktsioon (*polymerase chain reaction*); PJP = *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia; SJS = Stevensi-Johnsoni sündroom; TEN = toksiline epidermaalne nekrolüüs; ULN = normi ülempiir (*upper limit of normal*)
NB! Kui annustamine katkestatakse ravist põhjustatud toksilisuse tõttu > 42 päevaks, tuleb ravi püsivalt lõpetada.

Patsientide erirühmad

Eakad
Eakatel (≥ 65-aastastel) patsientidel ei ole annuse eraldi kohandamine nõutav (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus
Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske ja lõppstaadiumi neerupuudulikkusega (kas dialüüsravi vajadusega või ilma) patsientide kohta ei ole andmed saadaval (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus
Childi-Pugh' klassi A, B või C astme maksapuudulikkusega patsientidel ei ole vaja algannust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed
Duvelisiibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0…18 aastat ei ole veel kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.
Asjakohane näidustus duvelisiibi kasutamiseks kroonilise lümfotsüütleukeemia ja follikulaarlümfoomi ravis lastel puudub.

Manustamisviis

Copiktra on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks ja seda tohib võtta toiduga või ilma. Kapslid tuleb alla neelata tervelt. Patsiente tuleb juhendada kapsleid mitte avama, purustama ega närima.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldteave

Duvelisiibi ohutus ja efektiivsus pärast eelnevat idelalisiibi kasutamist ei ole tõestatud.

Infektsioonid

Duvelisiibi saavatel patsientidel on tekkinud raskeid, sealhulgas surmaga lõppevaid infektsioone. Kõige sagedasemad rasked infektsioonid olid pneumoonia, sepsis ja alumiste hingamisteede infektsioonid. Mediaanaeg mis tahes astme infektsiooni tekkeni oli 3 kuud ja 75% juhtudest tekkis see 6 kuu jooksul (vt lõik 4.8).

Kõiki infektsioone tuleb ravida enne duvelisiibiga alustamist. Patsiente tuleb kogu ravi ajal jälgida infektsioonide, sealhulgas hingamisteedega seotud tunnuste ja sümptomite suhtes. Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid kohe kõigist uutest või süvenevatest infektsioonidest (vt ravi kohta tabel 1).

Duvelisiibi saavatel patsientidel on esinenud rasket, sealhulgas surmaga lõppevat PJP pneumooniat. Seetõttu tuleb kõigile patsientidele manustada PJP profülaktilist ravi (vt tabel 1). Duvelisiibi saavatel patsientidel on tekkinud CMV reaktivatsiooni/infektsiooni. CMV-infektsiooni, sealhulgas CMV reaktivatsiooni ennetamiseks tuleb kaaluda ravi ajal profülaktiliste viirusevastaste ravimite kasutamist (vt tabel 1).

Soovitatav profülaktiline ravi
Kõiki infektsioone tuleb ravida enne duvelisiibiga alustamist. Patsiente tuleb kogu ravi ajal jälgida infektsioonide, sealhulgas hingamisteedega seotud tunnuste ja sümptomite suhtes. Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid kohe kõigist uutest või süvenevatest infektsioonidest (vt ravi kohta tabel1).

Duvelisiibiga ravimise ajal tuleb manustada PJP profülaktilist ravi. Pärast duvelisiibi kasutamise lõppu tuleb PJP profülaktilist ravi jätkata, kuni CD4+ T-rakkude absoluutarv on üle 200 raku/µl.

Ravi duvelisiibiga tuleb katkestada patsientidel, kellel kahtlustatakse mis tahes raskusastmega PJP-d, ning lõpetada püsivalt, kui PJP diagnoos kinnitatakse.

CMV-infektsiooni, sealhulgas CMV reaktivatsiooni ennetamiseks tuleb kaaluda duvelisiibiga ravimise ajal profülaktiliste viirusevastaste ravimite kasutamist.

Kõhulahtisus või koliit

Duvelisiibi saavatel patsientidel on tekkinud rasket, sealhulgas surmaga lõppevat kõhulahtisust või koliiti. Mediaanaeg mis tahes raskusastmega kõhulahtisuse või koliidi tekkeni oli 4 kuud ja 75%

juhtudest tekkis see 8 kuu jooksul. Kõrvaltoime mediaankestus oli 0,5 kuud. Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid mis tahes uuest või süvenevast kõhulahtisusest (vt ravi kohta tabel 1) (vt lõik 4.8).

Nahareaktsioonid

Duvelisiibi saavatel patsientidel on tekkinud raskeid, sealhulgas surmaga lõppevaid nahareaktsioone. Surmaga lõppenud juhud olid muu hulgas ravimreaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) ning toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN). Mediaanaeg mis tahes astme nahareaktsiooni tekkimiseni oli 3 kuud ja kõrvaltoime mediaankestus oli 1 kuu (vt lõik 4.8).

Raskete nahareaktsioonide tunnusena kirjeldati eelkõige sügelevat, erütematoosset või makulopapuloosset löövet. Harvemini kirjeldati tunnustena eksanteemi, deskvamatsiooni, erütrodermat, naha eksfoliatsiooni, keratinotsüütide nekroosi ja papuloosset löövet. Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid kohe kõigist uutest või süvenevatest nahareaktsioonidest (vt ravi kohta tabel 1). Kõik samal ajal kasutatavad ravimid tuleb üle vaadata ja kõigi kõrvaltoimet soodustada võivate ravimite võtmine tuleb lõpetada.

Pneumoniit

Duvelisiibi saavatel patsientidel on tekkinud rasket, sealhulgas surmaga lõppevat pneumoniiti, millel pole selget nakkuslikku põhjust. Mediaanaeg mis tahes astme pneumoniidi tekkeni oli 4 kuud ja 75% juhtudest tekkis see 9 kuu jooksul (vt lõik 4.8). Kõrvaltoime mediaankestus oli 1 kuu, kusjuures 75% juhtudest lahenes see 2. kuuks (vt ravi kohta tabel 1).

Hepatotoksilisus

Duvelisiibi saavatel patsientidel on tekkinud 3. ja 4. astme ALAT ja/või ASAT sisalduse suurenemine. Kahel protsendil patsientidest suurenesid nii ALAT kui ka ASAT > 3 × normi ülempiiri ja üldbilirubiin > 2 × normi ülempiiri. Mediaanaeg mis tahes astme transaminaaside sisalduse suurenemiseni oli 2 kuud ja kõrvaltoime mediaankestus oli 1 kuu. Duvelisiibiga ravimise ajal, eriti ravi esimese 3 kuu jooksul, tuleb maksafunktsiooni igakuiselt jälgida. See juhis kehtib ainult ALAT ja ASAT sisalduse suurenemisega tõusuga patsientidele.

Neutropeenia

Duvelisiibi saavatel patsientidel on tekkinud 3. või 4. astme neutropeeniat. Mediaanaeg ≥ 3. astme neutropeenia tekkeni oli 2 kuud ja 75% juhtudest tekkis see 4 kuu jooksul. Neutrofiilide arvu tuleb duvelisiibi kasutamise esimese 2 kuu jooksul jälgida vähemalt iga 2 nädala tagant.

CYP3A4 indutseerijad

Duvelisiibi ekspositsioon võib väheneda, kui seda manustatakse koos tugevate CYP3A indutseerijatega. Kuna duvelisiibi plasmakontsentratsiooni vähenemine võib vähendada ravimi efektiivsust, tuleb duvelisiibi manustamist koos tugevate CYP3A indutseerijatega vältida (vt lõik 4.5).

CYP3A substraadid

Duvelisiib ja selle peamine metaboliit IPI-656 on tugevad CYP3A4 inhibiitorid. Seega võib duvelisibiil olla koostoimeid ravimitega, mida metaboliseerib CYP3A, ja see võib suurendada teise ravimi kontsentratsiooni seerumis (vt lõik 4.5). Duvelisiibi manustamisel koos teiste ravimitega tuleb CYP3A4 inhibiitoritega koosmanustamise teavet lugeda teise ravimi omaduste kokkuvõttest. Duvelisiibi kasutamist koos tundlike CYP3A substraatidega tuleb vältida ja võimalusel kasutada alternatiivseid ravimeid, mis on CYP3A4 inhibeerimise suhtes vähem tundlikud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite mõju duvelisiibi farmakokineetikale

Tugevad ja mõõdukad CYP3A4 indutseerijad
Tervetele täiskasvanutele (N = 13) 7 päeva jooksul ühe korra ööpäevas manustatud tugeva CYP3A indutseerija rifampiini 600 mg annus koos duvelisiibi ühekordse suukaudse 25 mg annusega vähendas duvelisiibi C_{max}-i 66% ja AUC-i 82% võrra. Manustamine koos tugeva CYP3A indutseerijaga vähendab duvelisiibi kõveraalust pindala (AUC) (vt lõik 5.2), mis võib vähendada duvelisiibi efektiivsust. Duvelisiibi manustamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt apalutamiid, karbamasepiin, ensalutamiid, mitotaan, fenütoiin, rifampiin, liht-naistepuna) tuleb vältida.

Tervetele täiskasvanutele (N = 20) 10 päeva jooksul kaks korda ööpäevas manustatud mõõduka CYP3A indutseerija etraviriini 200 mg annus koos duvelisiibi ühekordse suukaudse 25 mg annusega vähendas duvelisiibi C_{max}-i 16% ja AUC-i 35% võrra. Duvelisiibi manustamine koos mõõdukate CYP3A indutseerijatega vähendab duvelisiibi AUC-i vähem kui 1,5 korda ja annuse vähendamist ei soovitata. Mõõdukad CYP3A4 indutseerijad on nt bosentaan, efavirens, etraviriin, fenobarbitaal ja primidoon. Kui mõõdukat CYP3A4 indutseerijat peab kasutama, tuleb patsienti võimaliku efektiivsuse puudumise suhtes hoolikalt jälgida. Näited: bosentaan, efavirens, etraviriin, fenobarbitaal, primidoon.

Tugevad ja mõõdukad CYP3A inhibiitorid
Tervetele täiskasvanutele (N = 16) 5 päeva jooksul kaks korda ööpäevas manustatud tugeva CYP3A inhibiitori ketokonasooli 200 mg annus koos duvelisiibi ühekordse suukaudse 10 mg annusega vähendas duvelisiibi C_{max}-i 1,7 korda ja AUC-i 4 korda. Ajast sõltuva CYP3A4 autoinhibitsiooni tõttu väheneb tasakaaluolekus duvelisiibi tundlikkus mõõdukate ja tugevate CYP3A4 inhibiitorite suhtes. Füsioloogiapõhise farmakokineetilise (*physiologically-based pharmacokinetic*, PBPK) mudeli ja simulatsiooni alusel suureneb duvelisiibi ekspositsioon vähipatsientidel tasakaaluolekus hinnanguliselt ligikaudu 1,6 korda, kui seda kasutatakse samaaegselt koos tugevate CYP3A4 inhibiitorite, nt ketokonasooli ja itrakonasooliga.

Duvelisiibi annust tuleb vähendada 15 mg-ni kaks korda ööpäevas, kui seda manustatakse koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga (vt lõik 4.2) (nt ketokonasool, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, klaritromütsiin, telitromütsiin, itrakonasool, nefasodoon, kobitsistaat, vorikonasool, posakonasool või greibimahl).

PBPK mudelites ja simulatsioonides ei leitud, et samaaegselt kasutatavatel mõõdukatel CYP3A4 inhibiitoritel oleks kliiniliselt oluline mõju duvelisiibi ekspositsioonile. Duvelisiibi annuse vähendamine ei ole vajalik, kui seda manustatakse koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (vt lõik 4.2) (nt aprepitant, tsiprofloksatsiin, konivaptaan, krisotiniib, tsüklosporiin, diltiaseem, dronedaroon, erütromütsiin, flukonasool, fluvoksamiin, imatiniib, tofisopaam, verapamiil).

Duvelisiibi mõju teiste ravimite farmakokineetikale

CYP3A4 substraadid
Tervetele täiskasvanutele (N = 14) 5 päeva jooksul kaks korda ööpäevas manustatud duvelisiibi 25 mg mitmekordsed annused koos tundliku CYP3A4 substraadi midasolaami ühekordse suukaudse 2 mg annusega suurendas midasolaami AUC-i 4,3 korda ja C_{max}-i 2,2 korda. PBPK simulatsioonid vähipatsientidel tasakaaluolekus on näidanud, et midasolaami C_{max} ja AUC suureneksid vastavalt ligikaudu 2,5 korda ja ≥5 korda. Midasolaami manustamist koos duvelisiibiga tuleb vältida.

Duvelisiib ja selle peamine metaboliit IPI-656 on tugevad CYP3A4 inhibiitorid. Koos duvelisiibiga manustamisel tuleb kaaluda CYP3A4 substraadi annuse vähendamist, eriti väikese terapeutilise indeksiga ravimite korral. Patsiente tuleb jälgida samaaegaselt manustatava tundliku CYP3A substraadi toksiliste toimete tunnuste suhtes. Tundlike substraatide hulka kuuluvad näiteks: alfentaniil, avanafiil, buspiroon, konivaptaan, darifenatsiin, darunaviir, ebastiin, everoliimus, ibrutiniib, lomitapiid, lovastatiin, midasolaam, naloksegool, nisoldipiin, sakvinaviir, simvastatiin, siroliimus,

takroliimus, tipranaviir, triasolaam, vardenafiil, budesoniid, dasatiniib, dronedaroon, eletriptaan, eplerenoon, felodipiin, indinaviir, lurasidoon, maravirok, kvetiapiin, sildenafiil, tikagreloor, tolvaptaan. Mõõdukalt tundlike substraatide hulka kuuluvad näiteks: alprasolaam, aprepitant, atorvastatiin, kolhitsiin, eliglustaat, pimosiid, rilpiviriin, rivaroksabaan, tadalafiil. Loetelu ei ole ammendav ja on ette nähtud ainult suunisena. Teise ravimi omaduste kokkuvõttest tuleb lugeda soovitusi CYP3A4 inhibiitoritega koosmanustamise kohta (vt lõik 4.4).

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid
Ei ole teada, kas duvelisiib vähendab hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Seetõttu tuleb hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatel naistel soovitada kasutada teise rasestumisvastase vahendina barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

Prootonpumba inhibiitorid
Populatsiooni farmakokineetika (POPPK) analüüs on näidanud, et prootonpumba inhibiitorid ei mõjuta Copiktra ekspositsiooni. Prootonpumba inhibiitoreid võib manustada koos duvelisiibiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Duvelisiibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsetes ei ole leitud otsest ega kaudset reproduktiivtoksilist toimet kliiniliselt asjakohaste ekspositsioonide korral (vt lõik 5.3). Ettevaatusmeetmena on soovitatav vältida Copiktra kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas duvelisiib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Ohtu rinnapiima saavale lapsele ei saa välistada. Ravi ajal Copiktraga ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist ei tohi last imetada.

Fertiilsus

Andmed duvelisiibi toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Rottidel, kuid mitte ahvidel, täheldati mõju munanditele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Copiktra ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (esinemissagedus ≥ 20 %) on kõhulahtisus või koliit, neutropeenia, lööve, väsimus, palavik, köha, iiveldus, ülemiste hingamisteede infektsioon, pneumoonia, luu-lihaskonna valu ja aneemia.

Kõige sagedamini teatatud tõsised kõrvaltoimed olid pneumoonia, koliit ja kõhulahtisus.

Kõrvaltoimete tabel

Duvelisiibi kasutamisel teatatud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel tabelis 2. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 2: Duvelisiibi saavatel hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajatega patsientidel teatatud kõrvaltoimed (N = 442)

Organsüsteemi klass / eelistermin või kõrvaltoime	Kõik raskusastmed	3. või kõrgem aste
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Alumiste hingamisteede infektsioon[1]	Väga sage	Sage
Sepsis	Sage	Sage
Ülemiste hingamisteede infektsioon[1]	Väga sage	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Neutropeenia[1]	Väga sage	Väga sage
Aneemia[1]	Väga sage	Väga sage
Trombotsütopeenia[1]	Väga sage	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Söögiisu vähenemine	Väga sage	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired		
Peavalu[1]	Väga sage	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Düspnoe[1]	Väga sage	Sage
Pneumoniit[2]	Sage	Sage
Köha[1]	Väga sage	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired		
Kõhulahtisus/koliit[3]	Väga sage	Väga sage
Iiveldus[1]	Väga sage	Aeg-ajalt
Oksendamine	Väga sage	Sage
Kõhuvalu[1]	Väga sage	Sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Lööve[4]	Väga sage	Sage
Sügelus[1]	Sage	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Lihasluukonna valu[1]	Väga sage	Sage
Liigesevalu	Väga sage	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Palavik	Väga sage	Sage
Väsimus[1]	Väga sage	Sage
Uuringud		
Lipaasi aktiivsuse tõus	Sage	Sage
Transaminaaside sisalduse suurenemine[5]	Väga sage	Sage

[1] Koondtermin selliste reaktsioonide kohta, millel on mitu eelisterminit

[2] Pneumoniidi eelisterminid on muu hulgas järgmised: pneumoniit, interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsuinfiltraat

[3] Kõhulahtisuse või koliidi eelisterminid on muu hulgas järgmised: koliit, enterokoliit, mikroskoopiline koliit, haavandiline koliit, kõhulahtisus, hemorraagiline kõhulahtisus

[4] Lööbe eelisterminid on muu hulgas järgmised: dermatiit (sh allergiline, eksfoliatiivne, perivaskulaarne), erüteem (sh multiformne), lööve (sh eksfoliatiivne, erütematoosne, follikulaarne, generaliseerunud, makulaarne ja papuloosne, sügelev, mädavilliline), toksiline epidermaalne nekrolüüs ja toksiline nahalööve, ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, ravimlööve, Stevensi-Johnsoni sündroom

[5] Transaminaaside sisalduse suurenemise eelisterminid on muu hulgas järgmised: alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine, transaminaaside sisalduse suurenemine, hüpertransaminaseemia, maksarakkude kahjustus, hepatotoksilisus

NB! Kui annustamine katkestatakse ravist põhjustatud toksilisuse tõttu > 42 päevaks, tuleb ravi püsivalt lõpetada.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid
Kõige sagedasemad rasked infektsioonid olid pneumoonia, sepsis ja alumiste hingamisteede infektsioonid. Mediaanaeg mis tahes astme infektsiooni tekkeni oli 3 kuud (vahemik: 1 päev kuni 32 kuud) ja 75% juhtudest tekkis 6 kuu jooksul. Infektsioone tuleb ravida enne duvelisiibiga ravi alustamist. Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid mis tahes uutest või süvenevatest infektsiooni tunnustest ja sümptomitest.

Infektsioonide ravi kohta vt lõigud 4.2 (tabel 1) ja 4.4.

Kõhulahtisus ja koliit
Mediaanaeg mis tahes astme kõhulahtisuse või koliidi tekkeni oli 4 kuud (vahemik: 1 päev kuni 33 kuud) ja 75% juhtudest tekkis 8 kuu jooksul. Kõrvaltoime mediaankestus oli 0,5 kuud (vahemik: 1 päev kuni 29 kuud; 75. protsentiil: 1 kuu). Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid mis tahes uuest või süvenevast kõhulahtisusest.

Mittenakkuslik pneumoniit
Mediaanaeg mis tahes astme pneumoniidi tekkeni oli 4 kuud (vahemik: 9 päeva kuni 27 kuud) ja 75% juhtudest tekkis 9 kuu jooksul. Kõrvaltoime mediaankestus oli 1 kuu ja 75% juhtudest lahenes see 2. kuuks.

Ravi duvelisiibiga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekivad uued või progresseeruvad pulmonaalsed tunnused või sümptomid, nt köha, düspnoe, hüpoksia, interstitsiaalne infiltraat radioloogilisel uuringul või vere hapniku küllastatuse vähenemine üle 5% ning neid tuleb hinnata etioloogia suhtes. Kui pneumoniit on nakkuslik, tohib patsientidel ravi duvelisiibiga varasemas annuses uuesti alustada siis, kui infektsioon, kopsunähud ja sümptomid lahenevad.

Rasked nahareaktsioonid
Mediaanaeg mis tahes astme nahareaktsiooni tekkeni oli 3 kuud (vahemik: 1 päev kuni 29 kuud; 75. protsentiil: 6 kuud) ja kõrvaltoime mediaankestus oli 1 kuu (vahemik: 1 päev kuni 37 kuud; 75. protsentiil: 2 kuud). Rasked nahareaktsioonid olid muu hulgas järgmised: lööve, Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja ravimreaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse nähtude suhtes (vt lõik 4.8). Üleannustamise korral tuleb kasutada üldiseid toetavaid meetmeid ja ravi. Patsienti tuleb jälgida tunnuste ja sümptomite ning laborinäitajate ja eluliste näitajate suhtes.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, fosfatidüülinositool-3-kinaasi (Pi3K) inhibiitorid, ATC-kood: L01EM04

Toimemehhanism

Duvelisiib on fosfatidüülinositooli 3-kinaasi p110δ (PI3K-δ) ja PI3K-γ kahekordne inhibiitor. PI3K-δ inhibitsioon vähendab otseselt pahaloomuliste B-rakuliinide ja esmase kroonilise lümfotsüütleukeemia kasvajarakkude vohamist ja elumust ning PI3K-γ inhibitsioon vähendab pahaloomulisi B-rakke toetavate CD4+ T-rakkude ja makrofaagide aktiivsust kasvaja mikrokeskkonnas. Kaks korda ööpäevas manustatava 25 mg korral ei pruugi duvelisiibi plasmakontsentratsioon olla PI3K-γ püsivaks inhibeerimiseks piisavalt suur ning PI3K-γ inhibeerimise panus ravimi efektiivsusesse võib olla piiratud.

Südame elektrofüsioloogia

Hinnati kaks korda ööpäevas manustatava 25 mg ja 75 mg korduvate annuste mõju korrigeeritud QT-intervallile (QTc) patsientidel, kellel oli varem ravitud hematoloogilist pahaloomulist kasvajat. QTc-intervalli pikenemist > 20 ms ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus retsidiveerunud või refraktoorse kroonilise lümfotsüütleukeemia / väikese lümfotsütaarse lümfoomi korral

IPI-145-07
Randomiseeritud mitmekeskuselises avatud uuringus (uuring IPI-145-07) võrreldi duvelisiibi ja ofatumumabi 319 täiskasvanud patsiendil, kellel oli krooniline lümfotsüütleukeemia (N = 312) või väike lümfotsütaarne lümfoom (N = 7) ja keda oli varem ravitud vähemalt ühe raviskeemiga. Patsiendid ei sobinud raviks puriinipõhise analoogi raviskeemiga (USA riikliku vähivõrgustiku National Comprehensive Cancer Network või Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Ühingu suuniste järgi), mis võis muu hulgas hõlmata retsidiveerumist ≤ 36 kuud pärast puriinipõhist keemia- ja immuunraviskeemi või retsidiveerumist ≤ 24 kuud pärast puriinipõhist monoteraapia raviskeemi. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes olid varem saanud BTK või PI3K inhibiitoreid. Ükski uuringusse kaasatud patsient ei olnud varem saanud ravi BCL-2 inhibiitoriga.
Uuringus randomiseeriti patsiendid suhtes 1 : 1 saama kas 25 mg duvelisiibi kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või 7 tsüklit ofatumumabi. Ofatumumabi manustati intravenoosselt algannuses 300 mg, seejärel ühe nädala pärast 2000 mg üks kord nädalas, kuni manustati 7 annust, ning seejärel 2000 mg üks kord iga 4 nädala järel, kuni manustati 4 lisaannust. Ei lubatud enam kui 7 tsüklit ofatumumabiga ja ükski patsient ei saanud enam kui 7 tsüklit ofatumumabiga.

Patsientide üldpopulatsioonis (160 duvelisiibi rühma randomiseeritut ja 159 ofatumumabi rühma randomiseeritut) oli patsientide mediaanvanus 69 aastat (vahemik: 39...90 aastat), kellest 68% olid üle 65-aastased, 60% olid meessoost ja 92%-l oli Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) sooritusvõime skoor 0 või 1. 61%-l patsientidest oli Rai staadium ≥ I ja 39%-l oli Binet' staadium ≥ B. Muteerumata IGHV-ga (Ig raske ahel V-111) patsientide osakaal oli 71%. 38% patsientidest oli varem ravitud 1 raviskeemiga ja 62% oli varem ravitud 2 või enama raviskeemiga. 94% patsientidest olid varem saanud ravi alküülijaga ja 38% olid varem saanud ravi bendamustiiniga; 80% patsientidest olid varem saanud ravi rituksimabiga. 60% patsientidest duvelisiibi rühmas ja 71% ofatumumabi rühmas olid varem saanud ravi puriini analoogiga (kuid ei olnud IwCLL-i järgi refraktoorsed). Uuringu alguses oli 46%-l patsientidest vähemalt üks kasvaja mõõtmetega ≥ 5 cm, 24%-l patsientidest oli dokumenteeritud 17p deletsioon, 32%-l patsientidest oli dokumenteeritud 17p deletsioon ja/või *TP53* mutatsioon ja 23%-l patsientidest oli dokumenteeritud 11q deletsioon. Algse diagnoosi saamisest möödunud mediaanaeg oli 7 aastat (vahemik: 0,3...34,7 aastat). Viimase retsidiveerumise/refraktoorsuse diagnoosi saamisest möödunud mediaanaeg oli 2,4 kuud (vahemik: 0,2...80,2 kuud). Viimasest süsteemravist möödunud mediaanaeg oli 19,5 kuud (vahemik: 0,5...148,8 kuud).

Randomiseeritud ravi ajal oli duvelisiibile ekspositsiooni mediaankestus 12 kuud (vahemik: 0,2...37), kusjuures 72% patsientidest said duvelisiibi vähemalt 6 kuud ja 49% patsientidest vähemalt 12 kuud. Ofatumumabile ekspositsiooni mediaankestus oli 5 kuud (vahemik: < 0,1 kuni 6).

Copiktra heakskiit põhines varem vähemalt 2 raviskeemiga ravitud patsientide efektiivsus- ja ohutusanalüüsidel; sellises intensiivsemat eelravi saanud populatsioonis näis kasu ja riski suhe olevat parem kui uuringu üldpopulatsioonis.

Selles varem vähemalt 2 raviskeemiga ravitud patsientide alarühmas (95 randomiseeriti saama duvelisiibi ja 101 ofatumumabi) oli patsientide mediaanvanus 69 aastat (vahemik: 40...90 aastat), kellest 70% olid üle 65-aastased, 59% olid meessoost ja 88%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1. 62%-l patsientidest oli Rai staadium ≥ I ja 38%-l patsientidest oli Binet' staadium ≥ B. Muteerumata IGHV-ga (Ig raske ahel V-111) patsientide osakaal oli 69%. 46% patsientidest oli varem ravitud 2 raviskeemiga ja 54% oli varem ravitud 3 või enama raviskeemiga. 96% patsientidest olid varem saanud ravi alküülijaga ja 51% olid varem saanud ravi bendamustiiniga; 86% patsientidest olid varem saanud ravi rituksimabiga. 70% patsientidest duvelisiibi rühmas ja 77% ofatumumabi rühmas olid varem saanud ravi puriini analoogiga (kuid ei olnud IwCLL-i järgi refraktoorsed). Uuringu alguses oli 52%-l patsientidest vähemalt üks kasvaja mõõtmetega ≥ 5 cm, 22%-l patsientidest oli dokumenteeritud 17p deletsioon, 31%-l patsientidest oli dokumenteeritud 17p deletsioon ja/või *TP53* mutatsioon ja 27%-l patsientidest oli dokumenteeritud 11q deletsioon. Algse diagnoosi saamisest möödunud mediaanaeg oli 8 aastat (vahemik: 0,9...34,7 aastat). Viimase retsidiveerumise/refraktoorsuse diagnoosi saamisest möödunud mediaanaeg oli 2,6 kuud (vahemik: 0,2...69 kuud). Viimasest süsteemravist möödunud mediaanaeg oli 15,5 kuud (vahemik: 0,5...107,2 kuud).

Randomiseeritud ravi ajal oli duvelisiibile ekspositsiooni mediaankestus 13 kuud (vahemik: 0,2...37), kusjuures 80% patsientidest said duvelisiibi vähemalt 6 kuud ja 52% patsientidest vähemalt 12 kuud. Ofatumumabile ekspositsiooni mediaankestus oli 5 kuud (vahemik: < 0,1 kuni 6).

Efektiivsus põhines esmasel tulemusnäitajal, milleks oli progressioonivaba elumus, mida hindas sõltumatu hindamiskomisjon. Mõlema rühma patsiente kavatseti pärast randomiseeritud ravi lõppu kuni järgneva vähivastase ravikuuri alguseni haiguse progressiooni suhtes jälgida. Teiste efektiivsusmõõdikute hulka kuulus üldine ravivastuse määr. Üldine ravivastuse määr ja üldine elumus efektiivsuse tulemusnäitajatena määrati olulisteks teisesteks efektiivsuse tulemusnäitajateks ja nende hindamine oli ette nähtud järjestikku vaid siis, kui progressioonivaba elumuse esmane tulemusnäitaja oli oluline.

Tabelis 3 ja joonisel 1 on esitatud nende patsientide alarühma tulemused, keda on varem ravitud vähemalt kahe raviskeemiga.

Tabel 3: Efektiivsus kroonilise lümfotsüütleukeemiaga patsientidel, keda on varem ravitud vähemalt kahe raviskeemiga (IPI-145-07)

Tulemusnäitaja	**Duvelisiib N = 95**	**Ofatumumab N = 101**
Progressioonivaba elumus IRC järgi		
Progressioonivaba elumuse mediaan (95% CI), kuud[a]	16,4 (12,0; 20,5)	9,1 (7,9; 10,7)
Riskisuhe (95% CI),[b] Duvelisiib/ofatumumab	0,4 (0,27; 0,59)	
p-väärtus	< 0,0001	
Ravivastuse määr IRC järgi		
Üldine ravivastuse määr, n (%)[c] (95% CI)	75 (78,9) (70,7; 87,1)	39 (38,6) (29,1; 48,1)
Täielik ravivastus, n (%)	0	0
Osaline ravivastus, n (%)	75 (78,9)	39 (38,6)
p-väärtus	< 0,0001	

Üldine elumus [d]		
Üldise elumuse mediaan (95% CI), kuud[a]	45,2 (35,9; 59,7)	46,9 (33,3; 75,0)
Riskisuhe (95% CI),[b] duvelisiibi/ofatumumabi p-väärtus	1,1 (0,7; 1,6) 0,6065	

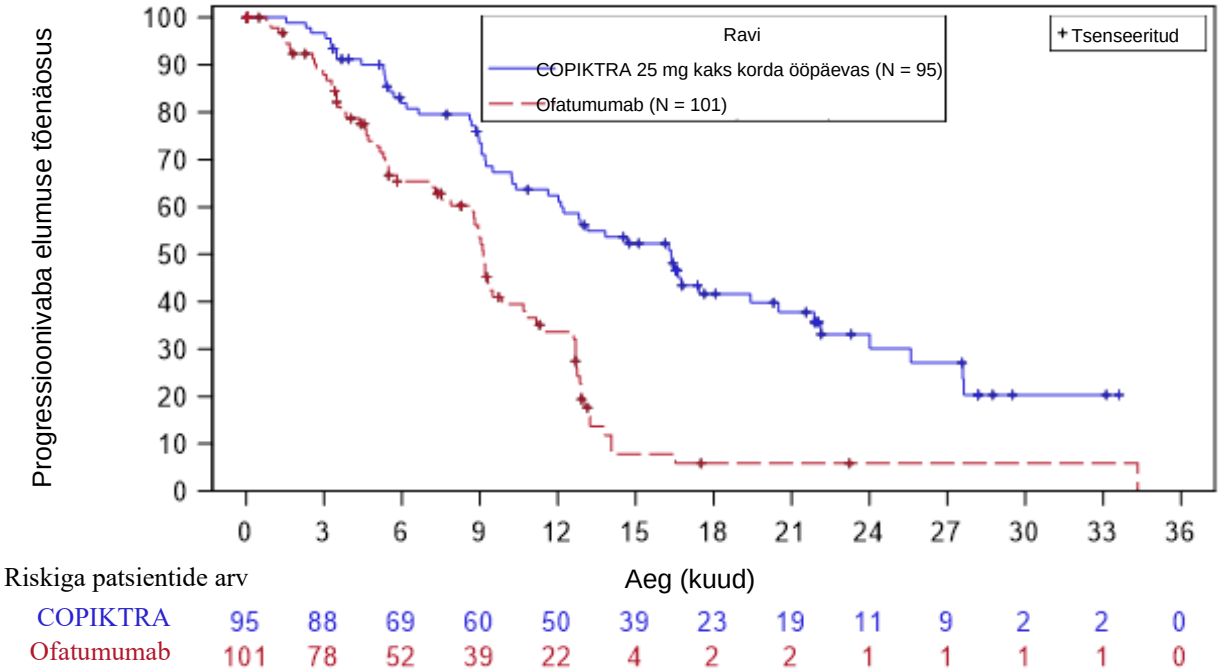
Lühendid: CI = *confidence interval* (usaldusvahemik); IRC = *Independent Review Committee* (sõltumatu hindamiskomisjon);
[a] Kaplani-Meieri hinnang
[b] Coxi stratifiseeritud proportsionaalsete ohtude mudel, kasutades samu randomiseerimiskihte, mida kasutati randomiseerimiseks
[c] Ravivastuse kriteeriumid IWCLL-i või muudetud IWG järgi koos ravi muutmisega raviga seotud lümfotsütoosi korral
[d] Üldise elumuse analüüs hõlmab andmeid uuritavatelt, kes said uuringus ofatumumabi ja seejärel ravikavatsusliku analüüsi järgi jätku-uuringus duvelisiibi. Mõlema rühma uuritavate jälgimist üldise elumuse suhtes jätkati pärast randomiseeritud ravi lõppu, sõltumata järgnevatest ravikuuridest. Üldise elumuse andmed on uuendatud vastavalt lõplikule analüüsile, kus arvestati kõiki uuringus osalenuid.

Tabel 4: Progressioonivaba elumuse ja ravivastuse määrade kokkuvõte alarühmades patsientidel, keda on varem ravitud vähemalt kahe raviskeemiga – (IPI-145-07)

Tulemusnäitaja IRC järgi	**Duvelisiib**	**Ofatumumab**
17p deletsioon / *TP53* mutatsioon	**N = 29**	**N = 30**
Progressioonivaba elumuse mediaan (95% CI), kuud[a]	12,8 (8,9; 22,1)	8,7 (5,3; 12,6)
Riskisuhe (95% CI),[b] Duvelisiib/ofatumumab	0,36 (0,18; 0,72)	
Üldine ravivastuse määr, (95% CI)[c]	72,4 (56,1; 88,7)	36,7 (19,4; 53,9)
Vanus ≥ 65	**N = 68**	**N = 69**
Progressioonivaba elumuse mediaan (95% CI), kuud[a]	16,4 (10,4; 24,0)	9,2 (8,7; 10,8)
Riskisuhe (95% CI),[b] Duvelisiib/ofatumumab	0,38 (0,24; 0,61)	
Üldine ravivastuse määr, (95% CI)[c]	77,9 (68,1; 87,8)	39,1 (27,6; 50,6)
Muteerumata IGHV	**N = 65**	**N = 70**
Progressioonivaba elumuse mediaan (95% CI), kuud[a]	17,4 (12,0; 24,0)	9,0 (7,3; 10,7)
Riskisuhe (95% CI),[b] Duvelisiib/ofatumumab	0,27 (0,17; 0,45)	
Üldine ravivastuse määr, (95% CI)[c]	86,2 (77,8; 94,6)	40 (28,5; 51,5)

Lühendid: CI = *confidence interval* (usaldusvahemik); IRC = *Independent Review Committee* (sõltumatu hindamiskomisjon);
[a] Kaplani-Meieri hinnang
[b] Coxi proportsionaalsete ohtude mudel
[c] Ravivastuse kriteeriumid IWCLL-i või muudetud IWG järgi koos ravi muutmisega raviga seotud lümfotsütoosi korral

Joonis 1: Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver IRC järgi patsientidel, keda on varem ravitud vähemalt kahe raviskeemiga (IPI-145-07)



Kliiniline efektiivsus retsidiveerunud või refraktoorse follikulaarlümfoomi korral

IPI-145-06
Duvelisiibi efektiivsus varem ravitud follikulaarlümfoomiga patsientidel põhineb ühe ravirühmaga mitmekeskuselisel uuringul (uuring IPI-145-06). Uuringus manustati 25 mg duvelisiibi kaks korda ööpäevas 129 patsiendile, kellel oli indolentne B-rakuline mitte-Hodgkini lümfoom (sh: follikulaarlümfoom, n = 83; väike lümfotsütaarne lümfoom, n = 28 ja marginaaltsooni lümfoom, n = 18), kes olid refraktoorsed rituksimabile ja kas keemiaravile või kiiritus-immuunravile. Refraktoorne haigus oli defineeritud kui vähem kui osaline remissioon või retsidiveerumine 6 kuu jooksul pärast viimast annust. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli 3b astme follikulaarlümfoom, suurerakuline transformatsioon, varasem allogeenne siirdamine või varasem kokkupuude PI3K inhibiitori või Brutoni türosiinkinaasi inhibiitoriga.

Mediaanvanus oli 65 aastat (vahemik: 30...90 aastat), kusjuures 50% uuritavatest olid üle 65-aastased ja 14% 75-aastased või vanemad, 68% olid meessoost ja 40%-l oli esialgsel hindamisel suuremõõtmeliste kasvajamassidega haigus (sihtkolle ≥ 5 cm). Patsientide varasemate raviskeemide mediaanarv oli 3 (vahemik: 1...18), kusjuures 96% olid viimase raviskeemi suhtes refraktoorsed ja 77% olid 2 või enama varasema raviskeemi suhtes refraktoorsed. 98% patsientidest olid rituksimabile refraktoorsed ja 91% olid alküülijale refraktoorsed. Enamikul patsientidel (ligikaudu 75%-l) tekkis pärast esimest raviskeemi varane retsidiveerumine (ravivastuse puudumine või progresseeruv haigus või aeg järgmise raviskeemini alla 2 aasta). Algse diagnoosi saamisest möödunud mediaanaeg oli 4,5 aastat (vahemik 4 kuud kuni 27 aastat). Enamiku patsientide (95%) ECOG sooritusvõime skoor oli 0 või 1.

Duvelisiibile ekspositsiooni mediaankestus oli 7 kuud (vahemik: 0,4...45,5), kusjuures 53% patsientidest said duvelisiibi vähemalt 6 kuud ja 26% patsientidest vähemalt 12 kuud.

Efektiivsus põhines üldise ravivastuse määra esmasel tulemusnäitajal . Teisesed tulemusnäitajad olid progressioonivaba elumus, ravivastuse kestus IRC järgi ja üldine elumus (tabel 5).

Tabel 5: Efektiivsus retsidiveerunud või refraktoorse follikulaarlümfoomiga patsientidel, keda on varem ravitud vähemalt kahe raviskeemiga (IPI-145-06)

Tulemusnäitaja	
Follikulaarlümfoom	**N = 73**
Üldine ravivastuse määr, n (%)[a]	29 (40)
95% CI	(31, 54)
Täielik ravivastus, n (%)	0
Osaline ravivastus, n (%)	29 (40)
Ravivastuse kestus	
Vahemik, kuud	0,0[+] kuni 41,9
Ravivastuse kestuse mediaan (95% CI), kuud[b]	10,01 (6,3; ei hinnatud)

Lühendid: CI = *confidence interval* (usaldusvahemik); IRC = *Independent Review Committee* (sõltumatu hindamiskomisjon);
[a] IRC järgi rahvusvahelise töörühma muudetud kriteeriumide alusel
[b] Kaplani-Meieri hinnang
[+] Tähistab tsenseeritud leidu

Eakad

Duvelisiibi kliinilistes uuringutes osales 270 vähemalt 65-aastast patsienti (61%) ning 104 (24%) vähemalt 75-aastast patsienti. Alla 65-aastaste patsientide ning vähemalt 65-aastaste patsientide vahel ei täheldatud olulisi efektiivsuse ega ohutuse erinevusi. Eakatel (≥ 65-aastastel) patsientidel ei ole annuse eraldi kohandamine nõutav (vt lõik 5.2).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama küpsete B-rakuliste pahaloomuliste kasvajate raviks kasutatava duvelisiibiga tehtud uuringute tulemusi laste kõikides alarühmades alates sünnist kuni 18-aastaseks saamiseni (lastel kasutamise teave: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ekspositsioon duvelisiibile suurenes pärast ühekordset annust annusega proportsionaalselt annusevahemikus 8...75 mg (0,3...3-kordne soovitatav annus). Annusega proportsionaalsust pärast mitme annuse manustamist ei näidatud.

Tasakaaluolekus pärast 25 mg duvelisiibi kaks korda ööpäevas manustamist oli maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) geomeetriline keskmine (CV%) 1,5 (64%) µg/ml ja AUC oli 7,9 (77%) µg•h/ml.

Imendumine

25 mg duvelisiibi absoluutne biosaadavus pärast ühekordset suukaudset annust tervetel vabatahtlikel oli 42%. Mediaanaeg maksimaalse kontsentratsiooni (T_{max}) saavutamiseni oli patsientidel 1...2 tundi.

Toidu mõju
Duvelisiibi tohib manustada toidust sõltumatult. Duvelisiibi ühekordse annuse manustamine koos suure rasvasisaldusega toiduga (rasv andis ligikaudu 50% toidu kogukalorsusest) vähendas C_{max}-i ligikaudu 37% ja vähendas AUC-i ligikaudu 6%, võrreldes tühja kõhuga manustamisega.

Jaotumine

Duvelisiibi seondumine valkudega on suurem kui 95%. Vere ja plasma keskmine suhe oli 0,5. Näilise jaotumisruumala geomeetriline keskmine (CV%) tasakaaluolekus (V_{ss}/F) on 28,5 l (62%).

Biotransformatsioon

Duvelisiibi metaboliseerib peamiselt tsütokroom P450 CYP3A4. Olulisim metaboliit on IPI-656, mis on kliiniliselt täheldatud ekspositsioonide korral farmakoloogiliselt mitteaktiivne.

Eliminatsioon

Näilise süsteemse kliirensi geomeetriline keskmine (CV%) tasakaaluolekus on lümfoomi või leukeemiaga patsientidel 4,2 l/h (56%). Duvelisiibi eritumise poolväärtusaja geomeetriline keskmine (CV%) 0...8 tundi pärast annustamist on 4,7 tundi (57%).

Eritumine
Pärast radioaktiivselt märgistatud duvelisiibi ühekordset 25 mg suukaudset annust eritus 79% radioaktiivsusest roojas (11% muutumatul kujul) ja 14% uriinis (1% muutumatul kujul). Need andmed saadi tervetelt isikutelt.

In vitro ravimite koostoime uuringud

Duvelisiib on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat. Duvelisiib imendub suukaudse annuse korral väga hästi ning seetõttu ei eeldata kliiniliselt olulist toimet P-gp ja BCRP inhibiitoritele.

In vitro uuringute ja inimese *in vivo* farmakokineetika andmete kombinatsioon näitas, et duvelisiibi ja selle peamise metaboliidi IPI-656 kliiniliselt olulised koostoimed OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP või P-gp substraatidega ei ole tõenäolised. Seetõttu ei peeta koostoimete uuringuid Pgp, BCRP ja CYP2C8-ga vajalikuks.

Nii duvelisiib kui ka IPI-656 leiti olevat CYP2C8 ja CYP3A4 otsesed inhibiitorid ning CYP3A4 metabolismist sõltuvad inhibiitorid (vt lõik 4.5). Simulatsioonid näitasid, et supraterapeutiliste annuste manustamisel võib duvelisiib olla CYP2C8 nõrk inhibiitor, mis tõenäoliselt ei põhjusta kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Patsientide erirühmad

Vanus (18...90 a), sugu, rass, neerukahjustus (kreatiniini kliirens 23...80 ml/min), maksakahjustus (Childi-Pugh' klass A, B ja C) ja kehakaal (40...154 kg) ei avaldanud duvelisiibi ekspositsioonile kliiniliselt olulist mõju.

Duvelisiibi farmakokineetika oli mõõduka kuni raske maksakahjustusega uuritavatel väga varieeruv. Duvelisiibi $AUC_{0-\infty}$ geomeetrilised keskmised kerge, mõõduka ja raske maksapuudulikkusega uuritavatel olid tervetel uuritavatel täheldatud ekspositsioonist madalamad (kuni 20% võrra – vastavalt 89%, 94% ja 81%), mida ei peeta kliiniliselt oluliseks. Mõõduka kuni raske puudulikkusega patsientide ekspositsioonid olid väga varieeruvad (CV% 46...67 %) ning neid patsiente tuleb kõrvalnähtude suhtes hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).
Vähipatsientidel täheldatud ekspositsioonid olid ligikaudu 2 korda suuremad kui tervetel uuritavatel täheldatud ekspositsioonid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja jaava makaakidel tehtud korduvannuse toksilisuse uuringutes olid kõrvaltoimed peamiselt seotud oodatava võimendatud farmakoloogilise mõjuga ja hõlmasid lümfoidsete kudede, luuüdi ja hematoloogiliste näitajatega seotud kõrvaltoimeid, kui ekspositsioonid vabale duvelisiibile olid 8...16-kordsed, mis vastas inimestele kaks korda ööpäevas manustatava 25 mg duvelisiibi 2...11-kordsele maksimaalsele soovitatavale inimannusele.

Duvelisiib ei põhjustanud *in vitro* ega *in vivo* analüüsides geenikahjustusi.

Rottidel ja küülikutel tehtud annusevahemiku ja pöördelise tähtsusega embrüofetaalse arengutoksilisuse uuringutes põhjustas duvelisiib (vaba fraktsioon) embrüofetaalset arengutoksilisust alles sellise vaba fraktsiooni plasmaekspositsiooni korral, mis oli inimesele kaks korda ööpäevas manustatava 25 mg annuse (maksimaalse soovitatava inimannuse) ekspositsioonist > 25 korda suuremad, vastates 4...5-kordsele koguplasmakontsentratsioonile.

Viljakusuuringuid duvelisiibiga ei tehtud. Isastel ja emastel rottidel tehtud korduvannuse toksilisuse uuringutes täheldati histoloogilisi leide, mis olid seotud isastel muu hulgas munandite (seemnejuhade epiteeli atroofia, massi vähenemine, pehmed munandid) ja munandimanuste (väikesemõõtmelisus, oligo-/aspermia) ning emastel munasarjade (massi vähenemine) ja emakaga (atroofia).

Kantserogeensusuuringuid duvelisiibiga ei ole tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiained

Kapsli sisu
Kolloidne ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos

Kapsli kest
Želatiin
Titaandioksiid (E 171)
Punane raudoksiid (E 172)

Must trükivärv
Šellak
Must raudoksiid (E 172)
Propüleenglükool
Ammooniumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Copiktra 15 mg kõvakapslid

4 aastat

Copiktra 25 mg kõvakapslid

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Copiktra 15 mg kõvakapslid

Lapsekindlad PVC-PE-PCTFE/alumiiniumblistrid.
Pakendi suurus: karp 28 päevaseks ravikuuriks, mis sisaldab 56 kapslit (2 blistrit, kummaski 28 kapslit)

Copiktra 25 mg kõvakapslid

Lapsekindlad PVC-PE-PCTFE/alumiiniumblistrid.
Pakendi suurus: karp 28 päevaseks ravikuuriks, mis sisaldab 56 kapslit (2 blistrit, kummaski 28 kapslit)

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EL/1/21/1542/001
EL/1/21/1542/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. mai 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu..

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Copiktra 15 mg kõvakapslid
duvelisiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 15 mg duvelisiibi (monohüdraadina)

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 kõvakapslit (2 blistrit, kummaski 28 kapslit)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EL/1/21/1542/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Copiktra 15 mg kapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

BLISTRIT SISALDAVAL VÄLISÜMBRISEL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISÜMBRIS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Copiktra 15 mg kõvakapslid
duvelisiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 15 mg duvelisiibi (monohüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

1. Vajutage ja hoidke siit kinni

AVAMISJUHISED
1. Vajutage nuppu õrnalt pöidlaküünega ja hoidke all.
2. Tõmmake blister välja.
3. Otsige blistrilehelt tablett ettenähtud päevaks, suruge see pesast välja ja võtke sisse.
4. Sulgemiseks libistage blistrileht pakendisse tagasi.

2. Tõmmake välja siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EL/1/21/1542/001

13. PARTII NUMBER

Partii:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Copiktra 15 mg kõvakapslid
duvelisiib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Secura Bio Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Copiktra 25 mg kõvakapslid
duvelisiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 25 mg duvelisiibi (monohüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 kõvakapslit (2 blistrit, kummaski 28 kapslit)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EL/1/21/1542/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Copiktra 25 mg kapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

BLISTRIT SISALDAVAL VÄLISÜMBRISEL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISÜMBRIS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Copiktra 25 mg kõvakapslid
duvelisiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 25 mg duvelisiibi (monohüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

1. Vajutage ja hoidke siit kinni

AVAMISJUHISED
1. Vajutage nuppu õrnalt pöidlaküünega ja hoidke all.
2. Tõmmake blister välja.
3. Otsige blistrilehelt tablett ettenähtud päevaks, suruge see pesast välja ja võtke sisse.
4. Sulgemiseks libistage blistrileht pakendisse tagasi.

2. Tõmmake välja siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EL/1/21/1542/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Copiktra 25 mg kõvakapslid
duvelisiib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Secura Bio Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Partii nr:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Copiktra 15 mg kõvakapslid
Copiktra 25 mg kõvakapslid
duvelisiib

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Copiktra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Copiktra võtmist
3. Kuidas Copiktrat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Copiktrat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Copiktra ja milleks seda kasutatakse

Copiktra on vähiravim, mis sisaldab toimeainena duvelisiibi. See toimib nii, et blokeerib B-lümfotsüütide (vere valgeliblede liik) kasvuks ja elamajäämiseks vajalike ensüümide toimet. Need ensüümid on verevähi korral teatud valgelibledes üliaktiivsed ning neid ensüüme blokeerides suudab Copiktra selliseid B-lümfotsüüte hävitada ja vähendada nende arvu.

Copiktrat kasutatakse B-lümfotsütaarset tüüpi vähkkasvajate raviks:
- krooniline lümfotsüütleukeemia (või väikserakuline lümfotsütaarne lümfoom);
- follikulaarne leukeemia.

Nende haiguste korral paljunevad B-lümfotsüüdid liiga kiiresti ja elavad liiga kaua, mistõttu leidub neid veres või lümfisõlmedes liiga palju. Copiktrat kasutatakse juhul, kui patsientidel on varem kasutatud vähemalt 2 muud raviviisi, mis ei toiminud või enam ei toimi.

2. Mida on vaja teada enne Copiktra võtmist

Copiktrat ei tohi võtta,
- kui olete duvelisiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Copiktra võtmist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Copiktra võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:
- kui teil on infektsioon; seda tuleb enne Copiktra võtmist ravida;
- kui teil on probleeme seedetraktiga;
- kui teil on probleeme kopsude või hingamisega.

Infektsioonid
Infektsioonid on Copiktraga ravi ajal sagedased ning need võivad olla tõsised ja lõppeda surmaga. Teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde viivitamatult, kui teil tekivad Copiktraga ravi ajal palavik, külmavärinad või muud infektsiooninähud. Arst võib Copiktra võtmise ajal määrata ka muud ravimit, et takistada teatud tüüpi infektsioonide teket.

Kõhulahtisus või soolepõletik
Kõhulahtisus või soolepõletik (koliit) on Copiktraga ravi ajal sagedased ning võivad olla tõsised ja lõppeda surmaga. Teavitage oma arsti või apteekrit viivitamatult, kui teil tekib uus või süvenev kõhulahtisus, kui väljaheites on lima või verd või kui teil on tugev kõhuvalu. Arst või apteeker peab määrama teile kõhulahtisuse ravimit ja kontrollima teid vähemalt korra nädalas. Kui kõhulahtisus on raske või kõhulahtisuse ravimid ei toimi, võite vajada ravi steroidiga.

Nahareaktsioonid
Copiktra võib põhjustada löövet ja muid nahareaktsioone, mis võivad olla tõsised ja lõppeda surmaga. Teavitage oma arsti või apteekrit viivitamatult, kui teil tekivad Copiktraga ravi ajal uus või süvenev nahalööve või muud nahareaktsioonid, sealhulgas järgmised nahareaktsioonid:
- valulikud villid või haavandid nahal, huultel või suus;
- raske lööve villide või naha koorumisega;
- sügelusega lööve;
- palavikuga lööve.

Arst peab teile võib-olla määrama nahalööbe või muude nahareaktsioonide ravimeid, sealhulgas steroidravimeid.

Kopsupõletik
Copiktra võib põhjustada kopsupõletikku, mis võib olla tõsine ja lõppeda surmaga. Teavitage oma arsti või apteekrit viivitamatult, kui teil tekib uus või süvenev köha või hingamisraskused. Arst võib teha teile kopsude kontrollimiseks analüüse, kui teil on hingamisprobleeme. Arst võib ravida teid steroidiga, kui teil tekib kopsupõletik, mis pole põhjustatud infektsioonist.

Maksaensüümide aktiivsuse tõus
Copiktra võib põhjustada maksanäitajate kõrvalekaldeid vereanalüüsides. Arst kontrollib teid Copiktraga ravimise ajal maksaprobleemide suhtes. Teavitage oma arsti viivitamatult, kui teil tekivad maksaprobleemide sümptomid, sealhulgas naha või silmavalgete kollasus (ikterus), kõhuvalu, verevalumid või tavapärasest kergemini tekkivad verejooksud.

Vereanalüüsid
Copiktraga ravimise ajal võib patsientidel tekkida teatud valgeliblede vähesus (neutropeenia) või punaliblede vähesus (aneemia ehk kehvveresus). Mõlemad võivad olla tõsised. Arst kontrollib teie verepilti regulaarselt. Teavitage oma arsti viivitamatult, kui teil tekib palavik või mis tahes infektsiooni tunnus, väsimus, pearinglus või peavalu.

Kui teil tekib Copiktraga ravimise ajal mõni eelnimetatud tõsisest kõrvaltoimest, võib arst teie ravi ajutiselt katkestada, Copiktra annust muuta või ravi täielikult lõpetada.

Lapsed ja noorukid
Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele, sest selle ravimi kasutamist ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Copiktra
Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Seda tuleb teha, kuna Copiktra võib mõjutada teatud ravimite toimet ja teatud ravimid võivad mõjutada Copiktra toimet.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest:
- **alfentanüül, fentanüül, metadoon, buprenorfiin/naloksoon**, mis on valuvaigistid;
- **alfusosiin**, mis on eesnäärme healoomulise suurenemise ravim;

- **amiodaroon, bepridiil, disopüramiid, lidokaiin, kinidiin**, mis on südamehäirete ravimid;
- **amlodipiin, diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin, verapamiil**, mis on kõrge vererõhu ja südamehäirete ravimid;
- **amprenaviir, atasanaviir, darunaviir, efavirens, etraviriin, fosamprenaviir, indinaviir, lopinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir**, mis on HIV-infektsiooni ravimid;
- **aprepitant**, mis on oksendamise ennetamiseks kasutatav ravim;
- **botsepreviir, telapreviir**, mis on C-hepatiidi ravimid;
- **bosentaan**, mis on pulmonaalse hüpertensiooni (hingamisraskust põhjustava kopsuhaiguse) vastane ravim;
- **budesoniid, flutikasoon**, mis on steroidravimid, mida kasutatakse õietolmuallergia ja astma raviks, ning **salmeterool**, mida kasutatakse astma raviks;
- **buspiroon, klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, zolpideem**, mis on neuroloogiliste häirete ravimid;
- **karbamasepiin, mefenütoiin, fenütoiin**, mis on epilepsiahoogude ennetamise ravimid;
- **tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus**, mis on pärast elundi siirdamist tekkiva siiriku äratõukereaktsiooni ennetamise ravimid;
- **tsiprofloksatsiin, klaritromütsiin, erütromütsiin, naftsilliin, telitromütsiin**, mis on bakteriaalsete infektsioonide ravimid;
- **tsisapriid**, mis on maoravim;
- **kolhitsiin**, mis on podagraravim;
- **konivaptaan**, mis on südamehäirete ravim;
- **dabigatraan, varfariin**, mis on vere hüübimist takistavad ravimid;
- **dasatiniib, imatiniib, nilotiniib, paklitakseel, vinblastiin, vinkristiin**, mis on vähiravimid;
- **dihüdroergotamiin, ergotamiin**, mis on migreeniravimid;
- **flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool**, mis on seenhaiguste ravimid;
- **midasolaam, triasolaam**, mida manustatakse suukaudselt une soodustamiseks või ärevuse leevendamiseks;
- **modafiniil**, mis on liigse unisuse ravim;
- **suukaudsed või implanteeritud hormonaalsed rasestumisvastased ravimid**, mida kasutatakse raseduse ennetamiseks;
- **pimosiid**, mis on ebanormaalsete mõtete või tunnete ravim;
- **kvetiapiin**, mis on skisofreenia, bipolaarse häire ja raske depressiooni ravim;
- **rifabutiin, rifampitsiin**, mis on bakteriaalsete infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi ravimid;
- **sildenafiil, tadalafiil**, mis on impotentsuse ja pulmonaalse hüpertensiooni (hingamisraskust põhjustava kopsuhaiguse) ravimid;
- **statiinid, nagu atorvastatiin, lovastatiin, simvastatiin**, mida kasutatakse kolesteroolitaseme vähendamiseks;
- **liht-naistepuna** (*Hypericum perforatum*), mis on depressiooni ja ärevuse vastane taimne ravim;
- **trasodoon**, mis on depressiooniravim.

Copiktra koos toidu ja joogiga
Ärge jooge greibimahla. Greibimahl võib mõjutada Copiktra toimet.

Rasedus
Kui olete või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Enne Copiktra võtmist tuleb teha rasedustest.

Copiktra kasutamist raseduse ajal tuleb vältida.

Kui rasestute Copiktra kasutamise ajal, rääkige sellest kohe oma arstile.

Imetamine
Ei ole teada, kas Copiktra eritub rinnapiima. Ravi ajal Copiktraga ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist ei tohi last imetada.

Kontratseptsioon
Kasutage Copiktraga tehtava ravi ajal ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist efektiivset rasestumisvastast meetodit, mis hõlmab kaht usaldusväärset rasestumisvastast vahendit.

Kontratseptiivid (rasestumisvastased tabletid)
Ei ole teada, kas Copiktra vähendab rasestumisvastaste tablettide efektiivsust. Kui võtate Copiktraga tehtava ravi ajal rasestumisvastaseid tablette, peate kasutama lisaks ka barjäärimeetodit (nt kondoomid). Küsige nõu oma arstilt.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Copiktra ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

3. Kuidas Copiktrat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Copiktra soovitatav annus on 25 mg kaks korda ööpäevas, võetuna suu kaudu. Arst võib Copiktra annust muuta või paluda teil Copiktra kasutamine lõpetada, kui teil tekivad teatud kõrvaltoimed. Ärge muutke Copiktra annust ega katkestage ravi ilma arstiga rääkimata.

Neelake Copiktra kapslid tervena alla.
Ärge kapsleid avage, purustage ega närige. Võite võtta Copkitrat koos toiduga või söögikordade vahel. Teatage arstile või hooldajale, kui teil probleeme kapslite allaneelamisega.

Kui te võtate Copiktrat rohkem, kui ette nähtud
Kui võtsite Copiktrat rohkem kui vaja, võtke otsekohe ühendust oma arsti või apteekriga või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke ravim ja käesolev infoleht endaga kaasa, et saaksite kergesti kirjeldada, mida olete võtnud.

Kui te unustate Copiktrat võtta
Proovige Copiktra annust mitte vahele jätta. Kui Copiktra annuse vahelejäämisest on möödas alla 6 tunni, võtke vahelejäänud annus kohe ja järgmine annus tavapärasel ajal. Kui annuse vahelejäämisest on möödas üle 6 tunni, oodake ja võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui kapsel jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Copiktra võtmise
Ärge lõpetage ravimi võtmist enne, kui arst seda soovitab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõni kõrvaltoime võib olla raske.

Otsige viivitamatult arstiabi, kui teil esineb ükskõik milline järgmistest sümptomitest:
- palavik, külmavärinad või muud infektsiooni tunnused;
- uus või süvenev kõhulahtisus, lima või veri väljaheites või tugev kõhuvalu;
- uus või süvenev nahalööve või muud nahareaktsioonid, sh:

    - valulikud villid või haavandid nahal, huultel või suus;
    - raske lööve villide või naha koorumisega;
    - sügeluse ja/või palavikuga lööve;
- uus või süvenev köha või hingamisraskused.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)
- ülemiste ja alumiste hingamisteede infektsioonid, kopsuinfektsioon (kopsupõletik)
- teatud valgeliblede arvu vähenemine (neutropeenia)
- punaliblede (erütrotsüütide) arvu vähenemine (aneemia)
- vere hüübimist soodustavate vererakkude (trombotsüütide) arvu vähenemine (trombotsütopeenia)
- söögiisu vähenemine
- peavalu
- hingamisraskused (düspnoe)
- köha
- soolepõletik (koliit), kõhulahtisus (vesine, vedel või pehme väljaheide), oksendamine, iiveldus, kõhuvalu.
- roojamisraskused (kõhukinnisus)
- nahalööve (mõnikord villidega)
- valu lihastes, luudes (lihasluukonna valu) ja liigestes (artralgia)
- palavik
- väsimus või nõrkus
- teatud valgu sisalduse suurenemine veres, mille abil määratakse kõhunäärme talitlust
- suurenenud maksaensüümide aktiivsus, mis tehakse kindlaks vereanalüüsiga

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)
- nakkuse levik elutähtsatesse elunditesse, mis põhjustab elundite talitlushäiret (sepsis)
- kopsupõletik (pneumoniit, millele on iseloomulik köhimine ja hingamisraskused)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)
- naha raske koorumine, mis võib lõppeda surmaga (toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, ravimlööve koos teatud valgeliblede sisalduse tõusuga (eosinofiilia) ja kogu organismi mõjutavate sümptomitega)

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Copiktrat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Copiktra sisaldab

- Toimeaine on duvelisiib. Üks kõvakapsel sisaldab 15 mg või 25 mg duvelisiibi (monohüdraadina).
- Teised koostisosad on järgmised:
- kapsli sisu: kolloidne ränidioksiid, krospovidoon, magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos;
- kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E 171), punane raudoksiid (E 172);
- must trükivärv: šellaki glasuur, must raudoksiid (E 172), propüleenglükool, ammooniumhüdroksiid.

Kuidas Copiktra välja näeb ja pakendi sisu

Copiktra 15 mg kõvakapslid

- Läbipaistmatu roosa kapsel, mille kapslikorpusele on musta tindiga trükitud „duv 15 mg“.
- Pakendi suurus: karp 28 päevaseks ravikuuriks, mis sisaldab 56 kapslit (2 blistrit, kummaski 28 kapslit)

Copiktra 25 mg kõvakapslid

- Läbipaistmatu kapsel, millel on valge või valkjas kapslikorpus ja oranž kapslikaas ning mille korpusele on musta tindiga trükitud „duv 25 mg“.
- Pakendi suurus: karp 28 päevaseks ravikuuriks, mis sisaldab 56 kapslit (2 blistrit, kummaski 28 kapslit)

Müügiloa hoidja

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
Iirimaa

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.