

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Copiktra 15 mg cietās kapsulas

Copiktra 25 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Copiktra 15 mg cietās kapsulas

Viena cietā kapsula satur 15 mg duvelisiba (*duvelisib*) (monohidrāta formā).

Copiktra 25 mg cietās kapsulas

Viena cietā kapsula satur 25 mg duvelisiba (*duvelisib*) (monohidrāta formā)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

Copiktra 15 mg cietās kapsulas

Necaurspīdīgas, sārtas, cietas 2. izmēra želatīna kapsulas ar melnu tintes uzdruku “duv 15 mg”.  
Izmēri: aptuveni 18 mm × 6 mm (garums un diametrs).

Copiktra 25 mg cietās kapsulas

Necaurspīdīgas, baltas līdz pelēkbaltas un oranžas, cietas 2. izmēra želatīna kapsulas ar melnu tintes uzdruku “duv 25 mg”. Izmēri: aptuveni 18 mm × 6 mm (garums un diametrs).

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Copiktra monoterapija ir indicēta pieaugušiem pacientiem, kuriem ir:

- recidivējoša vai refraktāra hroniska limfocitāze (HLL) un bijušas vismaz divas iepriekšējas terapijas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu);
- folikulāra limfoma (FL), kas ir refraktāra pret vismaz divām iepriekšējām sistēmiskām terapijām (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Copiktra drīkst veikt tikai ārsts ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

## Devas

Ieteicamā deva ir 25 mg duvelisiba divas reizes dienā. Cikls ilgst 28 dienas. Ārstēšana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

### *Atliktas vai izlaistas devas*

Pacientiem jānorāda, ka tad, ja devas lietošana ir izlaista mazāk nekā 6 stundas, aizmirstā deva jālieto nekavējoties un nākamā deva jālieto kā parasti. Ja devas lietošana ir izlaista vairāk nekā 6 stundas, pacientiem jāiesaka nogaidīt un lietot nākamo devu ierastajā laikā.

### *Devas pielāgošana lietošanai vienlaicīgi ar CYP3A4 inhibitoriem*

Copiktra deva jāsamazina līdz 15 mg divas reizes dienā, ja šīs zāles lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu) (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, flukonazolu), deva nav jāpielāgo, taču rūpīgi jānovēro pacients, lai noteiktu, vai nerodas iespējamās duvelisiba nevēlamās blakusparādības.

### *Devu pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā*

Toksicitāte jākontrolē saskaņā ar 1. tabulu, samazinot devu, apturot ārstēšanu vai pilnīgi pārtraucot Copiktra lietošanu.

**1. tabula. Copiktra devas pielāgošana un toksicitātes kontrole**

<b>Toksicitāte</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe</b>	<b>Ieteicamie kontroles pasākumi</b>
<b>Nehematoloģiskās nevēlamās blakusparādības</b>		
Infekcijas	3. pakāpes vai smagāka infekcija	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pārtraukt Copiktra lietošanu, līdz simptomi izzūd.</li><li>• Atsākt lietot tādu pašu vai mazāku devu (25 mg vai 15 mg divas reizes dienā)</li></ul>
	Klīniska CMV infekcija vai virēmija (pozitīvs PQR vai antigēnu tests)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pārtraukt Copiktra lietošanu, līdz simptomi izzūd.</li><li>• Atsākt lietot tādu pašu vai mazāku devu (25 mg vai 15 mg divas reizes dienā).</li><li>• Ja atsāk Copiktra lietošanu, vismaz vienu reizi mēnesī novērot pacientus, vai viņiem atkārtoti neaktivizējas CMV (izmantojot PQR vai antigēnu testu). Klīniskajos pētījumos iNHL, FL (IPI-145-06) un HLL/SLL (IPI-145-07) ārstēšanas iznākums, atsākot lietošanu tādā pašā vai mazākā devā, ir salīdzināms</li></ul>
	<i>PJP</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ja ir aizdomas par <i>PJP</i>, pārtraukt Copiktra lietošanu, līdz tiek veikts novērtējums.</li><li>• Apstiprinātas <i>PJP</i> gadījumā pilnīgi pārtraukt Copiktra lietošanu</li></ul>
Neinfekcioza caureja vai kolīts	Viegla/vidēji smaga caureja (1.–2. pakāpes, ne vairāk kā 6 defekācijas dienā salīdzinājumā ar sākotnējo biežumu) ar atbildes reakciju uz pretcaurejas līdzekļiem  VAI  Asimptomātisks (1. pakāpes) kolīts	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nemainīt devu.</li><li>• Nepieciešamības gadījumā uzsākt atbalstošu terapiju ar pretcaurejas līdzekļiem.</li><li>• Novērošana vismaz vienu reizi nedēļā, līdz simptomi izzūd</li></ul>

Toksicitāte	Nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe	Ieteicamie kontroles pasākumi
	Viegla/vidēji smaga caureja (1.–2. pakāpes, ne vairāk kā 6 defekācijas dienā salīdzinājumā ar sākotnējo biežumu) bez atbildes reakcijas uz pretcaurejas līdzekļiem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pārtraukt Copiktra lietošanu, līdz simptomi izzūd.</li> <li>• Uzsākt atbalstošu terapiju ar steroīdiem, kas iedarbojas zarnu traktā (piemēram, budezonīdu).</li> <li>• Novērošana vismaz vienu reizi nedēļā, līdz simptomi izzūd.</li> <li>• Atsākt lietošanu mazākā devā (15 mg divas reizes dienā)</li> </ul>
	Sāpes vēderā, fēces ar gļotām vai asinīm, defekācijas izmaiņas, peritoneālas pazīmes  VAI  Smaga caureja (3. pakāpe, vairāk nekā 6 defekācijas dienā salīdzinājumā ar sākotnējo biežumu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pārtraukt Copiktra lietošanu, līdz simptomi izzūd.</li> <li>• Uzsākt atbalstošu terapiju ar steroīdiem, kas iedarbojas zarnu traktā (piemēram, budezonīdu), vai sistēmiskas iedarbības steroīdiem.</li> <li>• Novērošana vismaz vienu reizi nedēļā, līdz simptomi izzūd.</li> <li>• Atsākt lietošanu mazākā devā (15 mg divas reizes dienā).</li> <li>• 3. pakāpes caurejas recidīva vai jebkuras pakāpes kolīta recidīva gadījumā pilnīgi pārtraukt Copiktra lietošanu</li> </ul>
	Dzīvībai bīstama caureja vai kolīts	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pilnīgi pārtraukt Copiktra lietošanu</li> </ul>
Ādas reakcijas	1.–2. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nemainīt devu.</li> <li>• Uzsākt atbalstošu aprūpi, izmantojot mīkstināšanas vielas, antihistamīnus (niezes novēršanai) vai lokālas darbības steroīdus.</li> <li>• Rūpīgi novērot</li> </ul>
	3. pakāpe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pārtraukt Copiktra lietošanu, līdz simptomi izzūd.</li> <li>• Pārskatīt visas vienlaicīgi lietotās zāles un pilnīgi pārtraukt lietot jebkādas zāles, kas var sekmēt šādas reakcijas rašanos.</li> <li>• Uzsākt atbalstošu aprūpi, izmantojot steroīdus (lokālas vai sistēmiskas iedarbības) un antihistamīnus niezes novēršanai.</li> <li>• Novērošana vismaz vienu reizi nedēļā, līdz simptomi izzūd.</li> <li>• Atsākt lietošanu, izmantojot mazāku devu (15 mg divas reizes dienā).</li> <li>• Ja smagā ādas reakcija nemazinās, saasinās vai recidivē, pilnīgi pārtraukt Copiktra lietošanu</li> </ul>
	Dzīvībai bīstama reakcija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pilnīgi pārtraukt Copiktra lietošanu</li> </ul>
	<i>SJS, TEN, DRESS</i> (jebkādas pakāpes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pilnīgi pārtraukt Copiktra lietošanu jebkādas pakāpes reakciju gadījumā</li> </ul>

Toksicitāte	Nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe	Ieteicamie kontroles pasākumi
Pneimonīts bez aizdomām par infekciozu izraisītāju	Vidēji smags (2. pakāpes) simptomātisks pneimonīts	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uz laiku pārtraukt Copiktra lietošanu.</li> <li>Ārstēt ar sistēmiskas iedarbības steroidiem.</li> <li>Ja pneimonīts mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei, Copiktra lietošanu drīkst atsākt mazākā devā (15 mg divas reizes dienā).</li> <li>Ja atkārtoti rodas neinfekciозs pneimonīts vai pacientam nav atbildes reakcijas uz steroidu terapiju, pilnīgi pārtraukt Copiktra lietošanu</li> </ul>
	Smags (3. pakāpes) vai dzīvībai bīstams pneimonīts	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pilnīgi pārtraukt Copiktra lietošanu.</li> <li>Ārstēt ar sistēmiskas iedarbības steroidiem</li> </ul>
Paaugstināts ALAT/ASAT līmenis	3–5 × virs normas augšējās robežas (NAR) (2. pakāpe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Turpināt lietot esošo <i>Copiktra</i> devu</li> <li>Novērošana vismaz vienu reizi nedēļā, līdz atjaunojas &lt; 3 × NAR</li> </ul>
	No > 5 līdz 20 × NAR (3. pakāpes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uz laiku pārtraukt Copiktra lietošanu un novērot vismaz vienu reizi nedēļā, līdz līmenis atjaunojas &lt; 3 × NAR</li> <li>Atsākt lietot tādu pašu Copiktra devu (25 mg divas reizes dienā) pirmās epizodes gadījumā vai mazāku devu (15 mg divas reizes dienā) atkārtotu epizožu gadījumā</li> </ul>
	> 20 × NAR (4. pakāpe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pilnīgi pārtraukt Copiktra lietošanu</li> </ul>
<b>Hematoloģiskās nevēlamās blakusparādības</b>		
Neitropēnija	Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) 0,5–1,0 × 10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>Turpināt lietot esošo Copiktra devu.</li> <li>Kontrolēt ANS vismaz reizi nedēļā</li> </ul>
	ANS mazāks par 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uz laiku pārtraukt Copiktra lietošanu.</li> <li>Novērot ANS, līdz tas ir &gt; 0,5 × 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>Atsākt lietot tādu pašu Copiktra devu (25 mg divas reizes dienā) pirmās epizodes gadījumā vai mazāku devu (15 mg divas reizes dienā) atkārtotu epizožu gadījumā</li> </ul>
Trombocitopēnija	Trombocītu skaits no 25 līdz < 50 × 10 <sup>9</sup> /l (3. pakāpe) ar 1. pakāpes asiņošanu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nemainīt devu.</li> <li>Kontrolēt trombocītu skaitu vismaz vienu reizi nedēļā</li> </ul>
	Trombocītu skaits no 25 līdz < 50 × 10 <sup>9</sup> /l (3. pakāpe) ar 2. pakāpes asiņošanu vai trombocītu skaits < 25 × 10 <sup>9</sup> /l (4. pakāpe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uz laiku pārtraukt Copiktra lietošanu.</li> <li>Kontrolēt trombocītu skaitu, līdz tas ir ≥ 25 × 10<sup>9</sup>/l un izzūd asiņošana (attiecīgā gadījumā).</li> <li>Atsākt lietot tādu pašu Copiktra devu (25 mg divas reizes dienā) pirmās epizodes gadījumā vai mazāku devu (15 mg divas reizes dienā) turpmāku epizožu gadījumā</li> </ul>

Sāsinājumi: ALAT = alanīnaminotransferāze; ANS = absolūtais neitrofilo leikocītu skaits; ASAT = aspartāminotransferāze; CMV = citomegalovīruss; DRESS = zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem; PĶR = polimerāzes ķēdes reakcija; PJP = *Pneumocystis jirovecii* pneimonija; SJS = Stīvensa-Džonsona sindroms; TEN = toksiska epidermas nekrolīze; NAR = normas augšējā robeža.

Piezīme: ja devas lietošana tiek pārtraukta vairāk nekā 42 dienas ar terapiju saistītas toksicitātes dēļ, ārstēšana tiek pilnīgi pārtraukta.

## Īpašas pacientu grupas

### *Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  gadus veciem) deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Dati par smagiem un termināliem nieru darbības traucējumiem, kad veic vai neveic dialīzi, nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar A, B vai C pakāpes aknu darbības traucējumiem pēc *Child-Pugh* klasifikācijas sākumdeva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### *Pediātriskā populācija*

Duvelisiba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Duvelisibs nav piemērots lietošanai pediātriskajā populācijā HLL un FL indikāciju gadījumā.

## Lietošanas veids

Copiktra paredzēta iekšķīgai lietošanai, un tās var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Kapsulas jānorij veselas. Pacientiem jāiesaka neatvērt, nesaplēst un nekošļāt kapsulas.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Vispārīga informācija

Duvelisiba drošums un efektivitāte, lietojot pēc idelalisiba, nav noteikti.

### Infekcijas

Pacientiem, kuri saņēma duvelisību, radās nopietnas, tostarp letālas infekcijas. Visbiežāk sastopamās nopietnās infekcijas bija pneimonija, sepse un dziļo elpceļu infekcijas. Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes infekcijas sākumam bija 3 mēneši, un 75 % gadījumu infekcija sākās 6 mēnešu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Visas infekcijas jāizārstē, pirms sākt lietot duvelisību. Visā ārstēšanas laikā pacienti jānovēro, lai konstatētu infekciju, tostarp elpceļu infekciju pazīmes un simptomi. Pacientiem jālūdz nekavējoties ziņot par jaunu infekciju vai infekcijas pastiprināšanos (ārstēšanu skatīt 1. tabulā).

Pacientiem, kuri lietoja duvelisību, radās nopietna, tostarp letāla, *PJP* pneimonija. Tādēļ visiem pacientiem jānozīmē *PJP* profilakse (skatīt 1. tabulu). Pacientiem, kuri lietoja duvelisību, novēroja CMV reaktivāciju/infekciju. Ārstēšanas laikā jāapsver profilaktiska pretvīrusu līdzekļu lietošana CMV infekcijas, tostarp CMV reaktivācijas, novēršanai (skatīt 1. tabulu).

### *Ieteicamā profilakse*

Visas infekcijas jāizārstē, pirms sākt lietot duvelisību. Visā ārstēšanas laikā pacienti jānovēro, lai konstatētu infekciju, tostarp elpceļu infekciju pazīmes un simptomi. Pacientiem jālūdz nekavējoties ziņot par jaunu infekciju vai infekcijas pastiprināšanos (ārstēšanu skatīt 1. tabulā).

Duvelisiba terapijas laikā jānodrošina *PJP* profilakse. Pēc duvelisiba terapijas pabeigšanas *PJP* profilakse ir jāturpina, līdz absolūtais CD4+ T šūnu skaits pārsniedz 200 šūnas/ $\mu$ l.

Duvelisiba lietošana uz laiku jāpārtrauc pacientiem, kuriem ir aizdomas par jebkādas pakāpes *PJP*, kā arī pilnīgi jāpārtrauc, ja tiek apstiprināta *PJP*.

Ārstēšanas ar duvelisibu laikā jāapsver profilaktiska pretvīrusu līdzekļu lietošana CMV infekcijas, tostarp CMV reaktivācijas, novēršanai.

#### Caureja vai kolīts

Pacientiem, kuri saņēma duvelisibu, radās nopietna, tostarp letāla, caureja vai kolīts. Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes caurejas vai kolīta sākumam bija 4 mēneši, un 75 % gadījumu caureja vai kolīts sākās 8 mēnešu laikā. Notikuma ilguma mediāna bija 0,5 mēneši. Pacientiem jālūdz ziņot par jaunu caurejas epizodi vai caurejas pastiprināšanos (ārstēšanu skatīt 1. tabulā) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Ādas reakcijas

Pacientiem, kuri saņēma duvelisibu, radās nopietnas, tostarp letālas ādas reakcijas. Letāli gadījumi ietvēra zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*) un toksisku epidermas nekrolīzi (*TEN*). Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes ādas reakcijas rašanās sākumam bija 3 mēneši, un notikuma ilguma mediāna bija 1 mēnesis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nopietnu ādas notikumu pazīmes galvenokārt tika aprakstītas kā nieze, eritēma vai makulopapulozi izsitumi. Retāk novērotas pazīmes ietvēra eksantēmu, ādas lobīšanos, eritrodermiju, ādas eksfoliāciju, keratinocītu nekrozi un papulozus izsitumus. Pacientiem jālūdz ziņot par jaunām ādas reakcijām vai to pastiprināšanos (ārstēšanu skatīt 1. tabulā). Visas vienlaicīgi lietojamās zāles ir jāpārskata un jāpārtrauc to zāļu lietošana, kas varētu sekmēt nevēlamo notikumu.

#### Pneimonīts

Pacientiem, kuri saņēma duvelisibu, radās nopietns, tai skaitā letāls, pneimonīts bez acīmredzama infekcioza cēloņa. Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes pneimonīta sākumam bija 4 mēneši, un 75 % gadījumu pneimonīts sākās 9 mēnešu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Notikuma ilguma mediāna bija 1 mēnesis, un 75 % gadījumu pneimonīts izzuda 2 mēnešu laikā (ārstēšanu skatīt 1. tabulā).

#### Hepatotoksicitāte

Pacientiem, kuri saņēma duvelisibu, radās 3. un 4. pakāpes ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās. Diviem procentiem pacientu gan ALAT vai ASAT līmenis bija 3 × augstāks par NAR, gan kopējais bilirubīna līmenis bija 2 × augstāks par NAR. Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes transamināžu līmeņa paaugstināšanās sākumam bija 2 mēneši, un notikuma ilguma mediāna bija 1 mēnesis. Ārstēšanas ar duvelisibu laikā katru mēnesi ir jākontrolē aknu darbība, jo īpaši pirmajos trīs terapijas mēnešos. Šīs vadlīnijas attiecas uz pacientiem, kuriem ir tikai ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās.

#### Neitropēnija

Pacientiem, kuri lietoja duvelisibu, radās 3. vai 4. pakāpes neitropēnija. Laika mediāna līdz 3. un augstākas pakāpes neitropēnijas sākumam bija 2 mēneši, un 75 % gadījumu neitropēnija sākās 4 mēnešu laikā. Neitrofilo leukocītu skaits jākontrolē vismaz ik pēc divām nedēļām pirmajos divos duvelisiba lietošanas mēnešos.

#### CYP3A4 induktori

Duvelisiba iedarbība var samazināties, lietojot to vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A induktoriem. Tā kā duvelisiba koncentrācijas plazmā pazemināšanās var mazināt efektivitāti, jāizvairās no duvelisiba lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A induktoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## CYP3A substrāti

Duvelisibs un tā galvenais metabolīts IPI-656 ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori. Tādējādi duvelisibs var mijiedarboties ar zālēm, ko metabolizē CYP3A, kā rezultātā var paaugstināties citu zāļu koncentrācija serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lietojot duvelisibu vienlaicīgi ar citām zālēm, skatīt citu zāļu aprakstos (ZA) ieteikumus par lietošanu vienlaicīgi ar CYP3A4 inhibitoriem. Jāizvairās no duvelisiba lietošanas vienlaicīgi ar jutīgiem CYP3A substrātiem un, ja iespējams, jālieto alternatīvas zāles, kas ir mazāk jutīgas pret CYP3A4 inhibīciju.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Citu zāļu ietekme uz duvelisiba farmakokinētiku

##### *Spēcīgi un vidēji spēcīgi CYP3A4 induktori*

Veseliem pieaugušajiem (N = 13) vienlaicīgi vienu reizi dienā 7 dienas pēc kārtas lietojot 600 mg rifampīna, kas ir spēcīgs CYP3A induktors, un vienreizēju perorālu 25 mg duvelisiba devu, duvelisiba  $C_{max}$  pazeminājās par 66 %, bet  $AUC$  samazinājās par 82 %. Lietošana vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A induktoru izraisa duvelisiba zemlīknes laukuma ( $AUC$ ) samazināšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu), kas var samazināt duvelisiba efektivitāti. Jāizvairās no duvelisiba lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, apalutamīdu, karbamazepīnu, enzalutamīdu, mitotānu, fenitoīnu, rifampīnu, divšķautņu asinszāli).

Veseliem pieaugušajiem (N = 20) vienlaicīgi divas reizes dienā 10 dienas pēc kārtas lietojot 200 mg etravirīna, kas ir vidēji spēcīgs CYP3A induktors, un vienreizēju perorālu 25 mg duvelisiba devu, duvelisiba  $C_{max}$  pazeminājās par 16 %, bet  $AUC$  samazinājās par 35 %. Duvelisiba lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem samazina duvelisiba  $AUC$  mazāk nekā 1,5 reizes, un devas samazināšana nav ieteicama. Vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru piemēri ir bozentāns, efavirencs, etravirīns, fenobarbitāls, primidons. Ja jālieto vidēji spēcīgs CYP3A4 induktors, pacients ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nav zudusi zāļu efektivitāte. Piemēri – bozentāns, efavirencs, etravirīns, fenobarbitāls, primidons.

##### *Spēcīgi un vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori*

Veseliem pieaugušajiem (n = 16) vienlaicīgi lietojot spēcīgu CYP3A inhibitoru ketokonazolu (200 mg divas reizes dienā 5 dienas pēc kārtas) un vienreizēju perorālu 10 mg duvelisiba devu, duvelisiba  $C_{max}$  paaugstinājās 1,7 reizes, bet  $AUC$  palielinājās 4 reizes. Tā kā notiek automātiska no laika atkarīga CYP3A4 inhibīcija, duvelisiba jutība pret vidēji spēcīgiem un spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem samazinās līdzsvara koncentrācijas apstākļos. Pamatojoties uz fizioloģiskās farmakokinētikas ( $PBPK$ ) modelēšanu un simulācijām, aprēķinātā duvelisiba iedarbības palielināšanās vēža pacientiem ir aptuveni 1,6 reizes līdzsvara koncentrācijā, lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, ketokonazolu un itraconazolu.

Duvelisiba deva ir jāsamazina līdz 15 mg divas reizes dienā, lietojot to vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (skatīt 4.2. apakšpunktu) (piemēram, ketokonazolu, indinavīru, nelfinavīru, ritonavīru, sahinavīru, klaritromicīnu, telitromicīnu, itraconazolu, nefazodonu, kobicistatu, vorikonazolu, posakonazolu un greipfrūtu sulu).

$PBPK$  modelēšana un simulācijas liecina, ka nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz duvelisiba iedarbību, to lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem. Duvelisiba deva nav jāsamazina, lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (skatīt 4.2. apakšpunktu) (piemēram, aprepitantu, ciprofloksacīnu, konivaptānu, krizotinību, ciklosporīnu, diltiazemu, dronedaronu, eritromicīnu, flukonazolu, fluvoksamīnu, imatinību, tofizopāmu, verapamīlu).

#### Duvelisiba ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

##### *CYP3A4 substrāti*

Veseliem pieaugušajiem (N = 14) vienlaicīgi divas reizes dienā 5 dienas pēc kārtas lietojot vairākas duvelisiba 25 mg devas un vienreizēju perorālu 2 mg midazolāma, kas ir jutīgs CYP3A4 substrāts,



devu, midazolāma *AUC* palielinājās 4,3 reizes un  $C_{max}$  paaugstinājās 2,2 reizes. *PBPK* simulācijas vēža pacientiem līdzsvara koncentrācijas apstākļos liecināja, ka midazolāma  $C_{max}$  un *AUC* attiecīgi palielinātos aptuveni 2,5 un  $\geq 5$  reizes. Jāizvairās no midazolāma lietošanas vienlaicīgi ar duvelisibu.

Duvelisibs un tā galvenais metabolīts IPI-656 ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori. Lietojot vienlaicīgi ar duvelisibu, jāapsver CYP3A4 substrāta devas samazināšana, jo īpaši zālēm ar šauru terapeitisko indeksu. Pacienti jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas vienlaicīgi lietotā jutīgā CYP3A substrāta toksicitātes pazīmes. Jutīgu substrātu piemēri ir šādi: alfentanils, avanafils, buspirons, konivaptāns, darifenacīns, darunavīrs, ebastīns, everolīms, ibrutinibs, lomītapīds, lovastatīns, midazolāms, naloksegols, nizoldipīns, sahinavīrs, simvastatīns, sirolīms, takrolīms, tipranavīrs, triazolāms, vardenafils, budezonīds, dazatinībs, dronedarons, eletriptāns, eplerenons, felodipīns, indinavīrs, lurazidons, maraviroks, kvetiapīns, sildenafilīns, tikagrelors, tolvaptāns. Vidēji jutīgu substrātu piemēri ir šādi: alprazolāms, aprepitāns, atorvastatīns, kolhicīns, eliglustāts, pīmozīds, rilpivirīns, rivaroksabāns, tadalafile. Šis saraksts nav pilnīgs un ir paredzēts tikai informatīviem nolūkiem. Ieteikumus par lietošanu vienlaicīgi ar CYP3A4 inhibitoriem skatīt citu zāļu aprakstos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Hormonālie kontracepcijas līdzekļi*

Šobrīd nav zināms, vai duvelisibs samazina hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Tādēļ sievietēm, kuras lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, jāiesaka izmantot barjermetodi kā otru papildu kontracepcijas veidu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### *Protonu sūkņa inhibitori*

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka protonu sūkņa inhibitori (PSI) neietekmē Copiktra iedarbību. PSI var lietot vienlaicīgi ar duvelisibu.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Datu par duvelisiba lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti gadījumos, kad iedarbības līmenis ir klīniski nozīmīgs (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no Copiktra lietošanas grūtniecības laikā.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai duvelisibs un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku zīdaiņiem, kurus baro ar krūti. Bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc Copiktra terapijas laikā, un to nedrīkst atsākt vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas.

#### Fertilitāte

Dati par duvelisiba ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami. Žurkām, bet ne pērtiķiem novēroja iedarbību uz sēkliniekiem.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Copiktra neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (sastopamība  $\geq 20\%$ ) ir caureja vai kolīts, neitropēnija, izsitumi, nogurums, drudzis, klepus, slikta dūša, augšējo elpceļu infekcija, pneimonija, skeleta-muskuļu sāpes un anēmija.

Visbiežāk ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības ir pneimonija, kolīts un caureja.

#### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot duvelisību, ir uzskaitītas 2. tabulā atbilstoši orgānu sistēmas klasifikācijai un biežumam. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

**2. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības, par kādām ziņots pacientiem ar hematoloģiskiem laundabīgiem audzējiem, kuri saņem duvelisību (N = 442)**

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija/ieteicamais termins vai nevēlamā blakusparādība</b>	<b>Visas pakāpes</b>	<b>3. vai augstāka pakāpe</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>		
Dziļo elpceļu infekcija <sup>1</sup>	Ļoti bieži	Bieži
Sepse	Bieži	Bieži
Augšējo elpceļu infekcija <sup>1</sup>	Ļoti bieži	Retāk
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>		
Neitropēnija <sup>1</sup>	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Anēmija <sup>1</sup>	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Trombocitopēnija <sup>1</sup>	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>		
Ēstgribas trūkums	Ļoti bieži	Retāk
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>		
Galvassāpes <sup>1</sup>	Ļoti bieži	Retāk
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>		
Aizdusa <sup>1</sup>	Ļoti bieži	Bieži
Pneimonīts <sup>2</sup>	Bieži	Bieži
Klepus <sup>1</sup>	Ļoti bieži	Retāk
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>		
Caureja/kolīts <sup>3</sup>	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Slikta dūša <sup>1</sup>	Ļoti bieži	Retāk
Vemšana	Ļoti bieži	Bieži
Sāpes vēderā <sup>1</sup>	Ļoti bieži	Bieži
Aizcietējums	Ļoti bieži	Retāk
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>		
Izsitumi <sup>4</sup>	Ļoti bieži	Bieži
Nieze <sup>1</sup>	Bieži	Retāk
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>		
Skeleta-muskuļu sāpes <sup>1</sup>	Ļoti bieži	Bieži
Artralģija	Ļoti bieži	Retāk
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>		
Drudzis	Ļoti bieži	Bieži
Nogurums <sup>1</sup>	Ļoti bieži	Bieži
<b>Izmeklējumi</b>		
Paaugstināts lipāzes līmenis	Bieži	Bieži
Paaugstināts transamināžu līmenis <sup>5</sup>	Ļoti bieži	Bieži

Kopējais termins blakusparādībām ar vairākiem vēlamajiem terminiem.

<sup>2</sup> Pneimonīts ietver vēlamos terminus pneimonīts, intersticiāla plaušu slimība, plaušu infiltrācija.

<sup>3</sup> Caureja vai kolīts ietver vēlamos terminus kolīts, enterokolīts, mikroskopisks kolīts, čūlainais kolīts, caureja, hemorāģiska caureja.

Izsitumi ietver vēlamos terminus dermatīts (tostarp alerģisks, eksfoliatīvs, perivaskulārs), eritēma (arī daudzformu), izsitumi (tostarp eksfoliatīvi, eritematozi, folikulāri, vispārēji, makulozi un papulozi, niezoši, pustulozi), toksiska epidermas nekrolīze un toksiski ādas izsitumi, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, zāļu izraisīti izsitumi, Stīvensa-Džonsona sindroms.

Paaugstināts transamināžu līmenis ietver vēlamos terminus paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts transamināžu līmenis, hipertransamināzēmija, aknu šūnu bojājums, hepatotoksicitāte.

Piezīme: ja devas lietošana tiek pārtraukta vairāk nekā 42 dienas ar terapiju saistītas toksicitātes dēļ, ārstēšana tiek pilnīgi pārtraukta.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### *Infekcijas*

Visbiežāk sastopamās nopietnās infekcijas bija pneimonija, sepse un dziļo elpceļu infekcijas. Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes infekcijas sākumam bija 3 mēneši (diapazons: no 1 dienas līdz 32 mēnešiem), 75 % gadījumu radās 6 mēnešu laikā. Infekcijas jāizārstē, pirms sākt lietot duvelisību. Pacientiem jālūdz ziņot par jaunām infekcijas pazīmēm un simptomiem vai to pastiprināšanos.

Informāciju par infekciju ārstēšanu skatīt 4.2. apakšpunktā (1. tabula) un 4.4. apakšpunktā.

### *Caureja un kolīts*

Laika līdz jebkuras pakāpes caurejas vai kolīta sākumam mediāna bija 4 mēneši (diapazons: no 1 dienas līdz 33 mēnešiem), 75 % gadījumu bija novērojami 8 mēnešu laikā. Notikuma ilguma mediāna bija 0,5 mēneši (diapazons: no 1 dienas līdz 29 mēnešiem, 75. procentile: 1 mēnesis). Pacientiem jālūdz ziņot par jaunu vai smagāku caureju.

### *Neinfekciozs pneimonīts*

Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes pneimonīta sākumam bija 4 mēneši (diapazons: no 9 dienām līdz 27 mēnešiem), 75 % gadījumu radās 9 mēnešu laikā. Notikuma ilguma mediāna bija 1 mēnesis, un 75 % gadījumu pneimonīts izzuda 2 mēnešu laikā.

Duvelisība lietošana uz laiku jāpārtrauc pacientiem, kuriem rodas jaunas vai progresējošas plaušu pazīmes un simptomi, piemēram, klepus, aizdusa, hipoksija, intersticiāli infiltrāti radioloģiskajā izmeklējumā, vai skābekļa piesātinājums samazinās par vairāk nekā 5 %, kā arī ir jānovērtē etioloģija. Ja pneimonīts ir infekciozs, pacienti var atsākt lietot iepriekšējo duvelisība devu, tiklīdz infekcija ir izārstēta un nav novērojamas plaušu pazīmes un simptomi.

### *Smagas ādas reakcijas*

Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes ādas reakcijas parādīšanās brīdim bija 3 mēneši (diapazons: no 1 dienas līdz 29 mēnešiem, 75. procentile: 6 mēneši), notikuma ilguma mediāna bija 1 mēnesis (diapazons: no 1 dienas līdz 37 mēnešiem, 75. procentile: 2 mēneši). Smagas ādas reakcijas ir izsitumi, Stīvensa-Džonsona sindroms (*SJS*), toksiska epidermas nekrolīze (*TEN*) un zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*).

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti novērota. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas gadījumā jānovēro, vai pacientam nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pārdozēšanas gadījumā jāveic vispārīgi atbalstoši pasākumi un ārstēšana. Pacients jānovēro, lai konstatētu, vai neparādās pazīmes un simptomi, kā arī jāseko laboratorijas rādītājiem un organisma stāvokļa galvenajiem rādītājiem.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, fosfatidilinozitol-3-kināzes (PI3K) inhibitori, ATĶ kods: L01EM04

#### Darbības mehānisms

Duvelisibs ir divkāršs fosfatidilinozitola-3-kināzes p110δ (PI3K-δ) un PI3K-γ inhibitors. PI3K-δ inhibīcija tieši samazina ļaundabīgo B šūnu līniju un primāro HLL vēža šūnu proliferāciju un izdzīvošanu, bet PI3K-γ inhibīcija samazina CD4+ T šūnu un makrofāgu aktivitāti audzēja mikrovidē ļaundabīgo B šūnu atbalstam. Lietojot 25 mg zāļu divas reizes dienā, duvelisiba līmenis plazmā var nebūt pietiekami augsts, lai izraisītu ilgstošu PI3K-γ inhibīciju, un PI3K-γ inhibīcijas ietekme uz efektivitāti var būt ierobežota.

#### Sirds elektrofizioloģija

Vairāku 25 un 75 mg duvelisiba devu, ko lieto divas reizes dienā, ietekmi uz koriģēto QT (QTc) intervālu novērtēja pacientiem ar iepriekš ārstētiem hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem. QTc intervāla pagarināšanos par > 20 ms nenovēroja.

#### Klīniskā efektivitāte recidivējošas vai refraktāras HLL/SLL gadījumā

##### *IPI-145-07*

Randomizētā, daudzcentru, atklātā pētījumā (pētījums IPI-145-07) duvelisibs tika salīdzināts ar ofatumumabu 319 pieaugušiem pacientiem ar HLL (N = 312) vai SLL (N = 7), kuri saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju. Pacienti nebija piemēroti ārstēšanai ar purīna analogiem (atbilstoši Nacionālā visaptverošā vēža tīkla vai Eiropas Medicīniskās onkoloģijas biedrības vadlīnijām), tostarp viņiem bija recidīvs ≤ 36 mēnešus pēc purīna saturošas ķīmijterapijas vai recidīvs ≤ 24 mēnešus pēc purīna monoterapijas. Pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši BTK- vai PI3K inhibitorus, netika iekļauti pētījumā. Neviens pētījumā iekļautais pacients iepriekš nebija ārstēts ar BCL-2 inhibitoru terapiju.

Pacienti pētījumā tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu 25 mg duvelisiba divas reizes dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei vai septiņus ofatumumaba ciklus. Ofatumumabu ievadīja intravenozi, un tā sākumdeva bija 300 mg. Pēc vienas nedēļas vienu reizi nedēļā ievadīja septiņas 2000 mg devas, un pēc tam 2000 mg vienu reizi četrās nedēļās, kopā ievadot vēl četras papildu devas. Ārstēšana ar ofatumumabu ilgāk par 7 cikliem nebija atļauta, un pacienti nesaņēma vairāk kā 7 ofatumumaba ciklus.

Kopējā pētījuma populācijā (160 pacienti randomizēti duvelisiba grupā, 159 pacienti randomizēti ofatumumaba grupā) pacientu vecuma mediāna bija 69 gadi (diapazons: 39–90 gadi), 68 % pacientu bija vecāki par 65 gadiem, 60 % bija vīrieši, un 92 % pacientu Austrumu Kooperatīvās onkoloģijas grupas (ECOG) funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 vai 1. 61 % pacientu bija Rai stadija ≥ I, un 39 % pacientu bija Binet stadija ≥ B. Pacientu ar nemutējušu IGHV (Ig smagās ķēdes V-111) procentuālais īpatsvars bija 71 %. 38 % pacientu bija saņēmuši vienu iepriekšēju terapiju, un 62 % – vismaz divas iepriekšējas terapijas. 94 % pacientu bija iepriekš saņēmuši alkilējoša līdzekļa terapiju, bet 38 % pacientu – bendamustīna terapiju, un 80 % – rituksimaba terapiju. Iepriekšēju purīna analogu terapiju bija saņēmuši 60 % pacientu duvelisiba grupā un 71 % pacientu ofatumumaba grupā (tomēr slimība nebija refraktāra, kā definēts IwHLL). Pētījuma sākumā 46 % pacientu bija vismaz viens audzējs ≥ 5 cm, 24 % pacientu bija dokumentēta 17p delēcija, 32 % pacientu bija dokumentēta 17p delēcija un/vai TP53 mutācija, un 23 % pacientu bija dokumentēta 11q delēcija. Laika mediāna no sākotnējās diagnozes bija 7 gadi (diapazons: no 0,3 līdz 34,7 gadiem). Laika mediāna no pēdējā recidīva/refraktāras diagnozes noteikšanas bija 2,4 mēneši (diapazons: no 0,2 līdz 80,2 mēnešiem). Laika mediāna no pēdējās sistēmiskās terapijas bija 19,5 mēneši (diapazons: no 0,5 līdz 148,8 mēnešiem).

Randomizētas ārstēšanas laikā duvelisiba iedarbības ilguma mediāna bija 12 mēneši (diapazons: 0,2–37 mēneši), 72 % pacientu saņēma duvelisibu vismaz 6 mēnešus, un 49 % pacientu – vismaz 12 mēnešus. Ofatumumaba iedarbības ilguma mediāna bija 5 mēneši (diapazons: no > 0,1 līdz 6 mēnešiem).

Copiktra reģistrācija pamatojas uz efektivitātes un drošuma analīzi pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar vismaz 2 terapijas shēmām, kuru gadījumā ieguvuma un riska attiecība šajā daudz intensīvāk ārstētajā populācijā bija lielāka, salīdzinot ar kopējo pētījuma populāciju.

Šajā pacientu apakšgrupā, kuri iepriekš ārstēti ar vismaz 2 terapijas shēmām, (95 pacienti randomizēti duvelisiba grupā, 101 pacienti ofatumumaba grupā), pacientu vecuma mediāna bija 69 gadi (diapazons: 40–90 gadi), 70 % pacientu bija vecāki par 65 gadiem, 59 % bija vīrieši, un 88 % ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 vai 1. 62 % pacientu bija Rai stadija  $\geq$  I, un 38 % bija Binet stadija  $\geq$  B. Pacientu ar nemutējušu IGHV (Ig smagās ķēdes V-111) procentuālais īpatsvars bija 69 %. Četrdesmit seši procenti (46 %) pacientu bija saņēmuši 2 iepriekšējas terapijas, un 54 % –3 un vairāk iepriekšējas terapijas. 96 % pacientu bija iepriekš saņēmuši alkilējoša līdzekļa terapiju, bet 51 % pacientu – bendamustīna terapiju, un 86 % – rituksimaba terapiju. Iepriekšēju purīna analogu terapiju bija saņēmuši 70% pacientu duvelisiba grupā un 77% pacientu ofatumumaba grupā (tomēr slimība nebija refraktāra, kā definēts IwHLL). Pētījuma sākumā 52 % pacientu bija vismaz viens audzējs  $\geq$  5 cm, 22 % pacientu bija dokumentēta 17p delēcija, 31 % pacientu bija dokumentēta 17p delēcija un/vai TP53 mutācija, un 27 % pacientu bija dokumentēta 11q delēcija. Laika mediāna no sākotnējās diagnozes bija 8 gadi (diapazons: no 0,9 līdz 34,7 gadiem). Laika mediāna no pēdējā recidīva/refraktārās diagnozes noteikšanas bija 2,6 mēneši (diapazons: no 0,2 līdz 69 mēnešiem). Laika mediāna no pēdējās sistēmiskās terapijas bija 15,5 mēneši (diapazons: no 0,5 līdz 107,2 mēnešiem).

Randomizētas ārstēšanas laikā duvelisiba iedarbības ilguma mediāna bija 13 mēneši (diapazons: 0,2–37 mēneši), 80 % pacientu saņēma duvelisibu vismaz 6 mēnešus, un 52 % pacientu – vismaz 12 mēnešus. Ofatumumaba iedarbības ilguma mediāna bija 5 mēneši (diapazons: no < 0,1 līdz 6 mēnešiem).

Efektivitātes rādītājs pamatojas uz primāro mērķa kritēriju, proti, dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS), ko izvērtēja neatkarīgā pārskatīšanas komiteja (IRC). Abu grupu pacientus bija paredzēts novērot arī turpmāk, lai noteiktu slimības progresēšanu pēc randomizētās ārstēšanas pārtraukšanas līdz turpmākās vēža ārstēšanas terapijas uzsākšanai. Citi efektivitātes rādītāji ietvēra vispārējās atbildes reakcijas rādītāju. Vispārējās atbildes reakcijas rādītāja un kopējās dzīvildzes efektivitātes mērķa kritēriji tika noteikti kā galvenie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji, un tie bija jāpārbauda tikai tad, ja primārais mērķa kritērijs – dzīvildze bez slimības progresēšanas – bija nozīmīgs.

Rezultāti pacientu apakšgrupā, kuri saņēmuši vismaz divas iepriekšējas terapijas, ir norādīti 3. tabulā un 1. attēlā.

**3. tabula. Efektivitāte HLL gadījumā pēc vismaz divām iepriekšējām terapijām (IPI-145-07)**

Iznākums	Duvelisibs N = 95	Ofatumumabs N = 101
<b>PFS atbilstoši IRC vērtējumam</b>		
PFS mediāna (95 % TI), mēneši <sup>a</sup>	16,4 (12,0; 20,5)	9,1 (7,9; 10,7)
Riska attiecība (95 % TI), <sup>b</sup> Duvelisibs/ofatumumabs	0,4 (0,27; 0,59)	
p vērtība	< 0,0001	
<b>Atbildes reakcijas rādītājs atbilstoši IRC vērtējumam</b>		
ORR, n (%) <sup>c</sup> (95 % TI)	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)

Iznākums	Duvelisibs N = 95	Ofatumumabs N = 101
p vērtība	< 0,0001	
<b>Kopējā dzīvildze (OS<sup>d</sup>)</b>		
OS mediāna (95 % TI), mēneši <sup>a</sup>	45,2 (35,9; 59,7)	46,9 (33,3; 75,0)
Riska attiecība (95 % TI), <sup>b</sup> Duvelisibs/ofatumumabs p vērtība	1,1 (0,7; 1,6) 0,6065	

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; IRC = neatkarīga pārskatīšanas komiteja; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; PR = daļēja atbildes reakcija;

<sup>a</sup>Kaplan-Meier aprēķins.

<sup>b</sup>Stratificētais Koks (Cox) proporcionālā riska modelis, izmantojot randomizācijas stratu, kā izmantots randomizācijai.

<sup>c</sup>IWHLL vai pārskatītie IWG atbildes reakcijas kritēriji ar izmaiņām attiecībā uz ar ārstēšanu saistītu limfocitozi.

<sup>d</sup>OS analīze ietver datus par pētāmajām personām, kuras pētījuma laikā saņēma ofatumumabu, bet pētījuma pagarinājumā – duvelisibu, pamatojoties uz nolūka ārstēt (intent-to-treat) analīzi. Pēc randomizētās ārstēšanas pārtraukšanas turpināja novērot abu grupu pētāmās personas, lai noteiktu kopējo dzīvildzi neatkarīgi no turpmākās terapijas. OS dati ir atjaunināti atbilstoši galīgajai analīzei par visām pētāmajām personām.

**4. tabula. PFS un atbildes reakcijas kopsavilkums terapijas apakšgrupās pacientiem, kuriem bijušas vismaz divas iepriekšējas terapijas (IPI-145-07)**

Iznākums atbilstoši IRC	Duvelisibs	Ofatumumabs
<b>17p delēcija/TP53 mutācija</b>	<b>N = 29</b>	<b>N = 30</b>
PFS mediāna (95 % TI), mēneši <sup>a</sup>	12,8 (8,9; 22,1)	8,7 (5,3; 12,6)
Riska attiecība (95 % TI), <sup>b</sup> Duvelisibs/ofatumumabs	0,36 (0,18; 0,72)	
ORR, (95 % TI) <sup>c</sup>	72,4 (56,1; 88,7)	36,7 (19,4; 53,9)
<b>Vecums ≥ 65</b>	<b>N = 68</b>	<b>N = 69</b>
PFS mediāna (95 % TI), mēneši <sup>a</sup>	16,4 (10,4; 24,0)	9,2 (8,7; 10,8)
Riska attiecība (95 % TI), <sup>b</sup> Duvelisibs/ofatumumabs	0,38 (0,24; 0,61)	
ORR, (95 % TI) <sup>c</sup>	77,9 (68,1; 87,8)	39,1 (27,6; 50,6)
<b>Nemutējis IGHV</b>	<b>N = 65</b>	<b>N = 70</b>
PFS mediāna (95 % TI), mēneši <sup>a</sup>	17,4 (12,0; 24,0)	9,0 (7,3; 10,7)
Riska attiecība (95 % TI), <sup>b</sup> Duvelisibs/ofatumumabs	0,27 (0,17; 0,45)	
ORR, (95 % TI) <sup>c</sup>	86,2 (77,8; 94,6)	40 (28,5; 51,5)

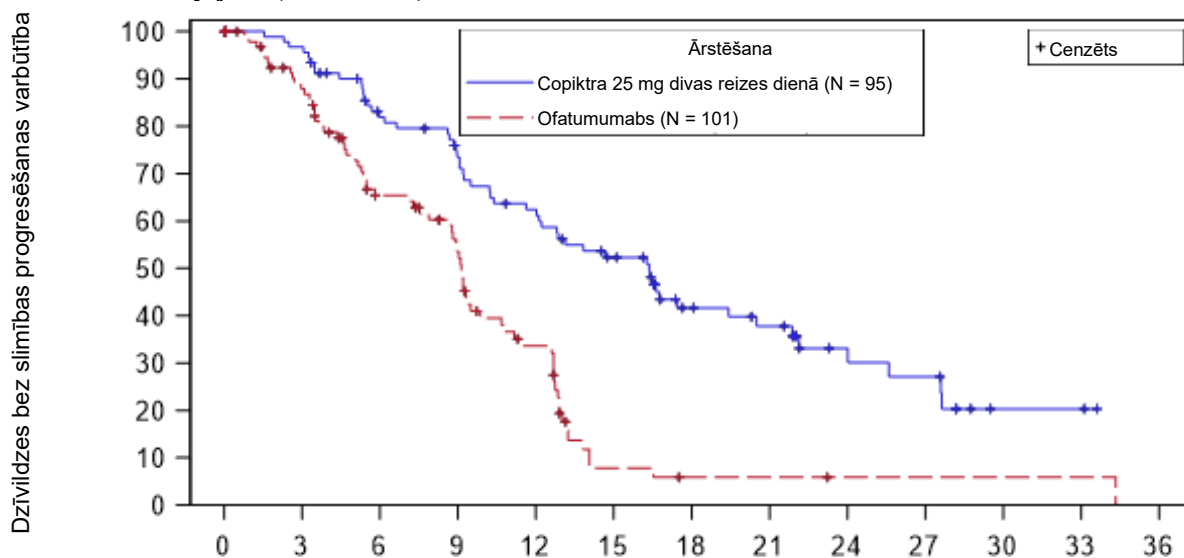
Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; IRC = neatkarīga pārskatīšanas komiteja; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas.

<sup>a</sup>Kaplan-Meier aprēķins.

<sup>b</sup>Koksā proporcionālā riska modelis.

<sup>c</sup>IWHLL vai pārskatītie IWG atbildes reakcijas kritēriji ar izmaiņām attiecībā uz ar ārstēšanu saistītu limfocitozi.

**1. attēls. PFS Kaplan-Meier līkne atbilstoši IRC pacientiem ar vismaz divām iepriekšējām terapijām (IPI-145-07)**



Riskam pakļauto pacientu skaits	Laiks (mēneši)													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	
Copiktra	95	88	69	60	50	39	23	19	11	9	2	2	0	
Ofatumumabs	101	78	52	39	22	4	2	2	1	1	1	1	0	

Klīniskā efektivitāte recidivējošas vai refraktāras folikulārās limfomas (FL) gadījumā

*IPI-145-06*

Duvelisiba efektivitāte pacientiem ar iepriekš ārstētu FL pamatojas uz vienas grupas, daudzcentru pētījumu (pētījums IPI-145-06). Šajā pētījumā 25 mg duvelisiba divas reizes dienā lietoja 129 pacienti ar lēni progresējošu B šūnu nehodžkina limfomu (*iNHL*, tostarp: FL, n = 83; *SLL*, n = 28; marginālo zonas limfomu [MZL], n = 18), kuriem slimība bija refraktāra pret rituksimabu un nebija pietiekamas atbildes reakcijas uz ķīmijterapiju vai radioimūnterapiju. Refraktāra slimība tika definēta kā remisija, kas ir mazāka par daļēju remisiju, vai recidīvs 6 mēnešu laikā pēc pēdējās devas lietošanas. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar 3.b stadijas FL, lielo šūnu transformāciju, iepriekšēju alogēnu transplantāciju un iepriekšēju PI3K inhibitora vai Brutona tirozīnkināzes inhibitora iedarbību.

Vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons: 30–90 gadi), 50 % pētāmo personu bija vecākas par 65 gadiem un 14 % pētāmo personu – par 75 gadiem; 68 % bija vīrieši, un 40 % pacientu bija pētījuma sākumā novērtēta masīva slimība (mērķa bojājums  $\geq 5$  cm). Iepriekšējo terapijas veidu mediāna pacientiem bija 3 (diapazons: no 1 līdz 18), 96 % bija refraktāri pret pēdējo terapiju, un 77 % – pret vismaz divām iepriekšējām terapijām. 98 % pacientu bija refraktāri pret rituksimabu, un 91 % – pret alkilējošu līdzekli. Lielākajai daļai pacientu (aptuveni 75 %) pēc pirmās ārstēšanas shēmas bija agrīns recidīvs (nebija atbildes reakcijas uz ārstēšanu vai progresējoša slimība [PD], vai laiks līdz nākamajai ārstēšanai mazāks nekā 2 gadi). Laika mediāna no diagnozes noteikšanas bija 4,5 gadi (diapazonā no 4 mēnešiem līdz 27 gadiem). Vairumam pacientu (95 %) *ECOG* funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 vai 1.

Duvelisiba iedarbības ilguma mediāna bija 7 mēneši (diapazons: 0,4–45,5 mēneši), 53% pacientu saņēma duvelisibu vismaz 6 mēnešus, un 26% pacientu – vismaz 12 mēnešus.

Efektivitāti vērtēja, pamatojoties uz primāro mērķa kritēriju – kopējās atbildes reakcijas rādītāju. Sekundārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas, atbildes reakcijas ilgums, vērtējot atbilstoši *IRC*, un kopējā dzīvildze (5. tabula).

**5. tabula. Efektivitāte pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru FL, kuri saņēmuši vismaz divas iepriekšējas terapijas, (IPI-145-06)**

<b>Mērķa kritērijs</b>	
<b>FL</b>	<b>N = 73</b>
<i>ORR</i> , n (%) <sup>a</sup>	29 (40)
(95 % TI)	(31; 54)
<i>CR</i> , n (%)	0
<i>PR</i> , n (%)	29 (40)
Atbildes reakcijas ilgums	
Diapazons, mēneši	No 0,0 <sup>+</sup> līdz 41,9
DOR mediāna (95 % TI), mēneši <sup>b</sup>	10,01 (6,3; NE)

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; IRC = neatkarīga pārskatīšanas komiteja; ORR = kopējās atbildes reakcijas rādītājs; PR = daļēja atbildes reakcija.

<sup>a</sup>Atbilstoši IRC saskaņā ar pārskatītajiem starptautiskās darba grupas kritērijiem.

<sup>b</sup>Kaplan-Meier aprēķins.

<sup>+</sup> Apzīmē cenzētu novērojumu.

### Gados vecāki cilvēki

Duvelisiba klīniskajos pētījumos piedalījās 270 pacienti (61 %), kuri bija vismaz 65 gadus veci, un 104 pacienti (24 %), kuri bija vismaz 75 gadus veci. Par 65 gadiem jaunākiem un vismaz 65 gadus veciem pacientiem nenovēroja nozīmīgas efektivitātes vai drošuma atšķirības. Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadus veciem) deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus duvelisibam nobriedušu B šūnu ļaundabīgo audzēju ārstēšanai visās pediatrikās populācijas apakšgrupās no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Pēc vienas duvelisiba devas iedarbība palielinājās proporcionāli devai, lietojot devas diapazonā no 8 mg līdz 75 mg (0,3–3 reizes vairāk par ieteicamo devu). Pēc vairākām devām devas proporcionalitāte netika pierādīta.

Līdzsvara koncentrācijā pēc 25 mg duvelisiba lietošanas pacientiem divas reizes dienā ģeometriskā vidējā (CV %) maksimālā koncentrācija ( $C_{max}$ ) bija 1,5 (64 %) µg/ml un *AUC* bija 7,9 (77 %) µg·h/ml.

### Uzsūkšanās

25 mg duvelisiba absolūtā biopieejamība pēc vienreizējas iekšķīgas devas veselīgiem brīvprātīgajiem bija 42 %. Pacientiem novērotā laika līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai ( $T_{max}$ ) mediāna bija 1–2 stundas.

### *Pārtikas ietekme*

Duvelisibu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Lietojot vienreizēju duvelisiba devu kopā ar treknu maltīti (aptuveni 50 % tauku no kopējā maltītes kaloriju daudzuma),  $C_{max}$  pazeminājās par aptuveni 37 %, un *AUC* samazinājās par aptuveni 6 % salīdzinājumā ar stāvokli tukšā dūšā.

### Izkliede

Duvelisiba saistīšanās ar olbaltumvielām pārsniedz 95 %. Vidējā asins un plazmas attiecība bija 0,5. Ģeometriskais vidējais (CV %) šķietamais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā ( $V_{ss}/F$ ) ir 28,5 l (62 %).



## Biotransformācija

Duvelisību galvenokārt metabolizē citohroms P450 CYP3A4. Galvenais metabolīts ir IPI-656, kas ir farmakoloģiski neaktīvs klīniski novērotās iedarbības līmenī.

## Eliminācija

Ģeometriskais vidējais (CV %) šķietamais sistēmiskais klīrenss līdzsvara koncentrācijā ir 4,2 l/h (56 %) limfomas vai leikozes pacientiem. Ģeometriskais vidējais (CV %) duvelisība eliminācijas pusperiods ir 4,7 stundas (57 %) 0–8 stundu laikā pēc devas lietošanas.

## Ekskrēcija

Pēc vienas perorālas radioaktīvi iezīmētas duvelisība 25 mg devas lietošanas 79 % radioaktivitātes izdalījās ar fecēm (11 % neizmainītā veidā) un 14 % izdalījās ar urīnu (1 % neizmainītā veidā). Šie dati tika noteikti veselīgiem cilvēkiem.

## In vitro zāļu mijiedarbības pētījumi

Duvelisibs ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts. Duvelisibs ļoti labi uzsūcas pēc iekšķīgas lietošanas, tādēļ nav paredzama klīniski nozīmīga P-gp un BCRP inhibitoru iedarbība.

*In vitro* pētījumi kopā ar cilvēka *in vivo* farmakokinētikas (FK) datiem liecina, ka klīniski nozīmīga duvelisība un tā galvenā metabolīta IPI-656 mijiedarbība ar OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP vai P-gp substrātiem ir maz ticama. Tādēļ tiek uzskatīts, ka mijiedarbības pētījumi ar Pgp, BCRP un CYP2C8 nav nepieciešami.

Ir pierādīts, ka gan duvelisibs, gan IPI-656 ir CYP2C8 un CYP3A4 tieši inhibitori, kā arī no metabolisma atkarīgi CYP3A4 inhibitori (skatīt 4.5. apakšpunktu). Simulācijas liecināja, ka supratērapētiskās devās duvelisibs var būt vājš CYP2C8 inhibitors, un tiek uzskatīts, ka tam nebūs klīniski nozīmīgas mijiedarbības.

## Īpašas pacientu grupas

Vecums (18 līdz 90 gadi), dzimums, rase, nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 23–80 ml/min.), aknu darbības traucējumi (A, B un C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un ķermeņa masa (40–154 kg) klīniski nozīmīgi neietekmēja duvelisība iedarbību.

Duvelisība farmakokinētika pētāmām personām ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem bija ļoti dažāda. Ģeometriskais vidējais duvelisība  $AUC_{0-\infty}$  pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem bija mazāks (20 % robežās) salīdzinājumā ar iedarbību, kāda novērota veselām pētāmām personām – tā attiecīgi bija 89 %, 94 % un 81 % no iedarbības, kas novērota veselām pētāmām personām, un nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu. Iedarbība pētāmām personām ar vidēji smagiem un smagiem traucējumiem bija ļoti dažāda (CV % 46–67 %), un šie pacienti ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu). Iedarbība, kas tika panākta vēža pacientiem, bija aptuveni 2 reizes lielāka nekā veselām pētāmām personām novērotā iedarbība.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un makaka sugas pērtiķiem blakusparādības galvenokārt bija saistītas ar paredzamo pārmērīgo farmakoloģiju, tai skaitā blakusparādības, kas skar limfoidos audus, kaulu smadzenes un hematoloģiskos rādītājus, ja brīvā duvelisība iedarbība no 8 līdz 16 reizēm (kas atbilst kopējai duvelisība devai, kura 2 līdz 11 reizēs) pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (*MRHD*), proti, 25 mg divas reizes dienā.

Duvelisibs *in vitro* vai *in vivo* testos neizraisīja ģenētiskus bojājumus.

Devu diapazona noteikšanas un embriofetālās attīstības toksicitātes pamatpētījumos ar žurkām un trušiem duvelisibs (brīvā frakcija) izraisīja embrija-augļa attīstības toksicitāti tikai tad, ja brīvā koncentrācija plazmā bija > 25 reizes augstāka nekā pēc 25 mg devas lietošanas divas reizes dienā cilvēkam (*MRHD*), kas atbilst 4–5 kārtīgai kopējai koncentrācijai plazmā.

Fertilitātes pētījumi ar duvelisibu nav veikti. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurku tēviņiem un mātītēm novēroja histoloģisku atradi, kas attiecās uz sēkliniekiem (sēklas kanāliņu epitēlija atrofija, samazināts svars, mīksti sēklinieki) un sēklinieka piedēkli (neliels izmērs, oligo/aspermija) tēviņiem un olnīcām (samazināta masa) un dzemdi (atrofija) mātītēm.

Duvelisiba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Kapsulas saturs

Koloidālais silīcija dioksīds

Krospovidons

Magnija stearāts

Mikrokristāliskā celuloze

#### Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E 171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

#### Melna apdrukāšanas tinte

Šellaka

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Propilēnglikols

Amonija hidroksīds

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojams.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Copiktra 15 mg cietās kapsulas

4 gadi

#### Copiktra 25 mg cietās kapsulas

5 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

### Copiktra 15 mg cietās kapsulas

Bērniem neatverami PVH-PE-PHTFE/alumīnija blisteri.

Iepakojuma lielums: kastīte 28 dienām, kas satur 56 kapsulas (2 blisteri, katrā 28 kapsulas).

### Copiktra 25 mg cietās kapsulas

Bērniem neatverami PVC-PE-PHTFE/alumīnija blisteri.

Iepakojuma lielums: kastīte 28 dienām, kas satur 56 kapsulas (2 blisteri, katrā 28 kapsulas).

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Īrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1542/001  
EU/1/21/1542/002

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2021. gada 19. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Copiktra 15 mg cietās kapsulas  
*duvelisib*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena cietā kapsula satur 15 mg duvelisiba (monohidrāta formā)

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

56 cietās kapsulas (2 blisteri, katrā 28 kapsulas)

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

#### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**



**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1542/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Copiktra 15 mg kapsulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ APVALKA, KURĀ IEVIETOTS BLISTERIS  
ĀRĒJAIS APVALKS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Copiktra 15 mg cietās kapsulas  
*duvelisib*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena cietā kapsula satur 15 mg duvelisiba (monohidrāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

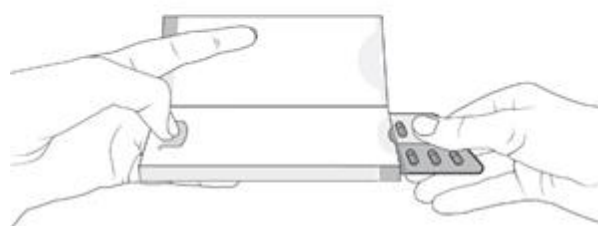
**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**1. Nospiediet un turiet šeit**



**ATVĒRŠANAS NORĀDĪJUMI**

1. Ar īkšķa nagu uzmanīgi nospiediet un turiet nospiestu pogu.
2. Izvelciet zāļu karti.
3. Atrodiet pareizo dienas kapsulu blistera kartē, spiediet uz āru un paņemiet kapsulu.
4. Lai aizvērtu, ieslidiniet blistera karti atpakaļ iepakojumā.

**2. Izvilkt šeit**

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1542/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Copiktra 15 mg cietās kapsulas  
*duvelisib*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Secura Bio Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Copiktra 25 mg cietās kapsulas  
*duvelisib*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena cietā kapsula satur 25 mg duvelisiba (monohidrāta formā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

56 cietās kapsulas (2 blisteri, katrā 28 kapsulas)

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

#### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1542/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Copiktra 25 mg kapsulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ APVALKA, KURĀ IEVIETOTS BLISTERIS  
ĀRĒJAIS APVALKS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Copiktra 25 mg cietās kapsulas  
*duvelisib*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena cietā kapsula satur 25 mg duvelisiba (monohidrāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

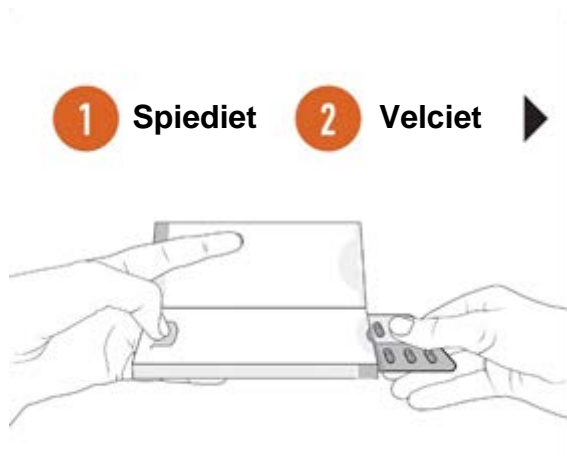
**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**1. Nospiediet un turiet šeit**



**ATVĒRŠANAS NORĀDĪJUMI**

1. Ar īkšķa nagu uzmanīgi nospiediet un turiet nospiestu pogu.
2. Izvelciet zāļu karti.
3. Atrodiet pareizo dienas kapsulu blistera kartē, spiediet uz āru un paņemiet kapsulu.
4. Lai aizvērtu, ieslidiniet blistera karti atpakaļ iepakojumā.

**2. Izvilkt šeit**



**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1542/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Copiktra 25 mg cietās kapsulas  
*duvelisib*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Secura Bio Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS**

Sērija

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Copiktra 15 mg cietās kapsulas

Copiktra 25 mg cietās kapsulas

*duvelisib*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Copiktra un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Copiktra lietošanas
3. Kā lietot Copiktra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Copiktra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

## **1. Kas ir Copiktra un kādam nolūkam tās lieto**

Copiktra ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu duvelisibu. Tās darbojas, bloķējot tādu enzīmu iedarbību, kas nepieciešami B limfocītu (balto asins šūnu veids) augšanai un izdzīvošanai. Šie enzīmi ir pārmērīgi aktīvi noteiktās ļaundabīgās limfocītu šūnās, un, bloķējot šos enzīmus, Copiktra var iznīcināt un samazināt ļaundabīgo B limfocītu skaitu.

Copiktra lieto tāda B limfocītu vēža ārstēšanai, ko sauc par:

- hronisku limfocitāri limfomu (vai mazo limfocītu limfomu);
- folikulāro limfomu.

Šo slimību gadījumā B limfocīti pārāk ātri dalās un dzīvo pārāk ilgi, tāpēc asinīs un limfmezglos to ir pārāk daudz. Copiktra lieto, ja pacienti iepriekš saņēmuši vismaz divas citas terapijas, kas neiedarbojas vai vairs neiedarbojas.

## **2. Kas Jums jāzina pirms Copiktra lietošanas**

### **Nelietojiet Copiktra šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret duvelisibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja Jums ir šaubas, pirms Copiktra lietošanas konsultējieties ar ārstu.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Copiktra lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir infekcija. Tā ir jāizārstē pirms Copiktra lietošanas;
- ja Jums ir zarnu darbības traucējumi;
- ja Jums ir plaušu darbības vai elpošanas traucējumi.

### Infekcijas

Lietojot Copiktra, bieži rodas infekcijas, kas var būt nopietnas un izraisīt nāvi. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums Copiktra terapijas laikā ir drudzis, drebuļi vai citas infekcijas pazīmes. Ārsts Copiktra lietošanas laikā var parakstīt Jums citas zāles, lai novērstu noteikta veida infekcijas.

### Caureja vai zarnu iekaisums

Lietojot Copiktra, bieži ir caureja vai zarnu iekaisums (kolīts), kas var būt nopietns un izraisīt nāvi. Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir jauna caurejas epizode vai caureja pastiprinās, fēcēs ir gļotas vai asinis, vai Jums ir stipras sāpes vēderā (kuņģa apvidū). Ārstam vai farmaceitam ir jāizraksta Jums zāles, lai palīdzētu mazināt caureju, un jāpārbauda Jūs stāvoklis vismaz vienu reizi nedēļā. Ja caureja ir smaga vai pretcaurejas zāles neiedarbojas, Jums var būt nepieciešama ārstēšana ar steroloīdus saturošām zālēm.

### Ādas reakcijas

Copiktra var izraisīt izsitumus un citas ādas reakcijas, kas var būt nopietnas un izraisīt nāvi. Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums parādās jauni ādas izsitumi vai citas ādas reakcijas vai tās saasinās ārstēšanas ar Copiktra laikā, tostarp:

- sāpīgi pušumi vai čūlas uz ādas, lūpām vai mutē;
- izteikti izsitumi ar pūšļiem vai ādas lobīšanos;
- izsitumi ar niezi;
- izsitumi ar drudzi.

Ārstam var būt jāizraksta Jums zāles, tai skaitā steroloīdus saturošas zāles, lai ārstētu ādas izsitumus vai citas ādas reakcijas.

### Plaušu iekaisums

Copiktra var izraisīt plaušu iekaisumu, kas var būt nopietns un izraisīt nāvi. Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir rodas vai pastiprinās klepus vai apgrūtināta elpošana. Ja Jums ir elpošanas traucējumi, ārsts var veikt izmeklējumus, lai pārbaudītu Jūsu plaušas. Ja Jums rodas plaušu iekaisums, ko nav izraisījusi infekcija, ārsts var ārstēt Jūs ar steroloīdus saturošām zālēm.

### Paaugstināts aknu enzīmu līmenis

Copiktra var izraisīt novirzes aknu asins analīžu rezultātos. Pirms ārstēšanas ar Copiktra un ārstēšanas laikā ārsts pārbaudīs, vai nav aknu darbības traucējumu. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jebkādi aknu darbības traucējumu simptomi, tai skaitā dzeltena ādas vai acu baltumu krāsa (dzelte), sāpes vēderā, vieglāka zilumu veidošanās nekā parasti vai asiņošana.

### Asins aina

Ar Copiktra ārstētiem pacientiem var būt mazs limfocītu skaits (neitropēnija), kā arī eritrocītu skaita samazināšanās (anēmija). Abas blakusparādības var būt nopietnas. Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asins ainu. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas drudzis vai jebkādas infekcijas pazīmes, ja jūtat nogurumu vai reiboni vai ja Jums ir galvassāpes.

Ja ārstēšanas ar Copiktra laikā Jums rodas kāda no iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām, ārsts var apturēt ārstēšanu, mainīt Copiktra devu vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu ar Copiktra.

### **Bērni un pusaudži**

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jotās nav pētītas šajā vecuma grupā.

### **Citas zāles un Copiktra**

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir jādara tādēļ, ka Copiktra var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību, kā arī citas zāles var ietekmēt Copiktra iedarbību.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- **alfentanils, fentanils, metadons, buprenorfīns/naloksons**, zāles, ko lieto sāpju atvieglošanai;
- **alfuzozīns**, zāles, ko lieto palielinātas prostatas ārstēšanai;
- **amiodarons, bepridils, dizopiramīds, lidokaīns, hinidīns**, zāles, ko lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai;
- **amlodipīns, diltiazems, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns, verapamils**, zāles, ko lieto paaugstināta asinsspiediena un sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai;
- **amprenavīrs, atazanavīrs, darunavīrs, efavirencs, etravirīns, fosamprenavīrs, indinavīrs, lopinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs**, zāles, ko lieto HIV infekciju ārstēšanai;
- **aprepitants**, zāles, ko lieto vemšanas profilaksei;
- **boceprevīrs, telaprevīrs**, zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanai;
- **bozentāns**, zāles, ko lieto plaušu hipertensijas – plaušu slimības, kas apgrūtina elpošanu, ārstēšanai;
- **budezonīds, flutikazons**, steroīdus saturošas zāles, ko lieto siena drudža un astmas ārstēšanai, un **salmeterols**, ko lieto astmas ārstēšanai;
- **buspīrons, klorazepāts, diazepāms, estazolāms, flurazepāms, zolpidēms**, zāles, ko lieto nervu sistēmas traucējumu ārstēšanai;
- **karbamazepīns, mefenitoīns, fenitoīns**, zāles, ko lieto krampju profilaksei;
- **ciklosporīns, sirolīms, takrolīms**, zāles, ko lieto orgānu atgrūšanas profilaksei pēc transplantācijas;
- **ciprofloksacīns, klaritromicīns, eritromicīns, nafcilīns, telitromicīns**, zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- **cisapriīds**, zāles, ko lieto dažu kuņģa darbības traucējumu mazināšanai;
- **kolhicīns**, zāles, ko lieto podagras ārstēšanai;
- **konivaptāns**, zāles, ko lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai;
- **dabigatrāns, varfarīns**, zāles, ko lieto trombu veidošanās novēršanai;
- **dasatinībs, imatinībs, nilotinībs, paklitaksels, vinblastīns, vinkristīns**, zāles, ko lieto vēža ārstēšanai;
- **dihidroergotamīns, ergotamīns**, zāles, ko lieto migrēnas galvassāpju ārstēšanai;
- **flukonazols, itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, vorikonazols**, zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- **midazolāms, triazolāms**, lietojot iekšķīgi, lai palīdzētu iemigt vai mazināt trauksmi;
- **modafinils**, zāles, ko lieto pārmērīgas miegainības ārstēšanai;
- **perorāli vai implantēti hormonālie kontracepcijas līdzekļi**, ko lieto grūtniecības novēršanai;
- **pimozīds**, zāles, ko lieto patoloģisku domu vai sajūtu ārstēšanai;
- **kvetiapīns**, zāles, ko lieto šizofrēnijas, bipolāro traucējumu un smagas depresijas ārstēšanai;
- **rifabutīns, rifampicīns**, zāles, ko lieto bakteriālu infekciju, tostarp tuberkulozes, ārstēšanai;
- **sildenafilīns, tadalafilīns**, zāles, ko lieto impotences un plaušu hipertensijas (plaušu slimības, kas apgrūtina elpošanu) ārstēšanai;
- **“statīnu” zāles, piemēram, atorvastatīns, lovastatīns, simvastatīns**, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- **divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*)**, augu izcelsmes līdzeklis depresijas un nemiera ārstēšanai;
- **trazodons**, zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai.

### Copiktra kopā ar uzturu un dzērienu

Nedzeriet greipfrūtu sulu. Greipfrūtu sula var ietekmēt Copiktra iedarbību.

### Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Pirms Copiktra lietošanas jāveic grūtniecības tests.

Jāizvairās no Copiktra lietošanas grūtniecības laikā.

Ja ārstēšanas ar Copiktra laikā Jums iestājas grūtniecība, pēc iespējas ātrāk pastāstiet ārstam.

### **Barošana ar krūti**

Nav zināms, vai Copiktra izdalās mātes pienā. Nebarojiet bērnu ar krūti Copiktra terapijas laikā un vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas.

### **Kontracepcija**

Lietojiet efektīvu kontracepciju, kas ietver divus uzticamus kontracepcijas līdzekļus, ārstēšanas laikā un vismaz vienu mēnesi pēc Copiktra pēdējās devas lietošanas.

#### Kontracepcijas tabletes

Nav zināms, vai Copiktra mazina kontracepcijas tablešu efektivitāti. Ja lietojat kontracepcijas tabletes ārstēšanas ar Copiktra laikā, Jums jālieto arī kontracepcijas barjermetode (piemēram, prezervatīvi). Konsultējieties ar ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Maz ticams, ka Copiktra ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

## **3. Kā lietot Copiktra**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ieteicamā Copiktra deva ir 25 mg iekšķīgi divas reizes dienā. Tomēr, ja Jums rodas noteiktas blakusparādības, ārsts var mainīt Jūsu Copiktra devu vai lūgt Jums pārtraukt Copiktra lietošanu. Nemainiet devu un nepārtrauciet Copiktra lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

### **Norijiet Copiktra kapsulas veselas.**

Kapsulas nedrīkst atvērt, salauzt vai košļāt. Copiktra var lietot ar uzturu vai ēdienreizi starplaikā. Ja Jums ir grūti norīt šīs kapsulas, pastāstiet ārstam vai aprūpētājam.

### **Ja esat lietojis Copiktra vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis pārāk daudz Copiktra, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas uzņemšanas nodaļu. Paņemiet līdzi zāles un šo lietošanas instrukciju, lai Jūs viegli varētu pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

### **Ja esat aizmirsis lietot Copiktra**

Neizlaidiet nevienu Copiktra devu. Ja Copiktra devas lietošanas laiku esat nokavējis par mazāk nekā 6 stundām, nekavējoties lietojiet aizmirsto devu un pēc tam nākamo devu lietojiet ierastajā laikā. Ja Copiktra devas lietošanas laiku esat nokavējis par vairāk nekā 6 stundām, pagaidiet un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto kapsulu.

### **Ja pārtraucat lietot Copiktra**

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja vien ārsts nav tā norādījis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Dažas blakusparādības var būt nopietnas.**

**Nekavējoties lūdziet medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas jebkura tālāk minētā pazīme:**

- drudzis, drebuļi vai citas infekcijas pazīmes;



- jauna vai smagāka caureja, fēces ar gļotām vai asinīm vai stipras sāpes vēderā (kuņģa apvidū);
- jauni vai izteiktāki izsitumi uz ādas vai citas ādas reakcijas, tostarp:
  - sāpīgi pušumi vai čūlas uz ādas, lūpām vai mutē;
  - izteikti izsitumi ar pūšļiem vai ādas lobīšanos;
  - izsitumi ar niezi un/vai drudzi;
- klepus parādīšanās vai stiprāks klepus, vai apgrūtināta elpošana.

### Citas blakusparādības

**Ļoti bieži:** var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Augšējo un apakšējo elpceļu, plaušu infekcija (pneimonija).
- Noteiktu limfocītu skaita samazināšanās (neitropēnija).
- Eritrocītu skaita samazināšanās (anēmija jeb mazasinība).
- Asins šūnu, kas veicina asins recēšanu, skaita samazināšanās (trombocitopēnija).
- Ēstgribas trūkums.
- Galvassāpes.
- Elpas trūkums (aizdusa).
- Klepus.
- Zarnu iekaisums (kolīts), caureja (ūdeņaina, šķidra vai mīksta vēdera izeja), vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā.
- Apgrūtināta vēdera izeja (aizcietējums).
- Izsitumi uz ādas, dažkārt ar pūšļiem.
- Sāpes muskuļos, kaulos (skeleta un muskuļu sāpes) un locītavās (artralģija).
- Drudzis.
- Nogurums vai vājums.
- Paaugstināts noteiktas olbaltumvielas līmenis asinīs, ar ko novērtē aizkuņģa dziedzera darbību.
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis asins analīzēs.

**Bieži:** var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Infekcija var skart dzīvībai svarīgus orgānus, izraisot to nepareizu darbību (sepsi).
- Plaušu iekaisums (pneimonīts, kam raksturīgs klepus un apgrūtināta elpošana).

**Retāk:** var rasties līdz pat 1 no 100 cilvēkiem

- Smaga un, iespējams, letāla ādas lobīšanās (toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, zāļu izraisīti izsitumi ar leukocītu skaita palielināšanos (eozinofīlija) un simptomiem, kas skar visu ķermeni).

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Copiktra

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, ko vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Copiktra satur**

- Aktīvā viela ir duvelisibs. Viena cietā kapsula satur 15 mg vai 25 mg duvelisiba (monohidrāta formā).
- Citas sastāvdaļas ir:  
Kapsulas saturs: koloidāls silīcija dioksīds, krospovidons, magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze.  
Kapsulas apvalks: želatīns, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172).  
Melnā uzdrukas tinte: šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols, amonija hidroksīds.

### **Copiktra ārējais izskats un iepakojums**

#### Copiktra 15 mg cietās kapsulas

- Necaurspīdīga, sāra kapsula ar melnu tintes uzdruku “duv 15 mg” uz korpusa.
- Iepakojuma lielums: kastīte 28 dienām, kas satur 56 kapsulas (2 blisteri, katrā 28 kapsulas).

#### Copiktra 25 mg cietās kapsulas

- Necaurspīdīga kapsula ar baltu līdz pelēkbaltu korpusu, oranžu uzliku un melnu tintes uzdruku “duv 25 mg” uz korpusa.
- Iepakojuma lielums: Kastīte 28 dienām, kas satur 56 kapsulas (2 blisteri, katrā 28 kapsulas).

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Secura Bio Limited  
32 Molesworth Street  
Dublin 2  
Īrija

### **Ražotājs**

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

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.