

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Copiktra 15 mg kapsuli ibsin
Copiktra 25 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Copiktra 15 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 15 mg duvelisib (bħala monoidrat)

Copiktra 25 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 25 mg duvelisib (bħala monoidrat)

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa

Copiktra 15 mg kapsuli ibsin

Kapsuli tal-ġelatina ibsin, opaki, roża, ta' daqs numru 2 immarkati b'"duv 15 mg" b'linka sewda. Dimensjonijiet: madwar 18 mm x 6 mm (tul u dijametru).

Copiktra 25 mg kapsuli ibsin

Kapsuli tal-ġelatina ibsin, opaki, bojod għal offwajt u orangjo, ta' daqs numru 2 immarkati b'"duv 25 mg" b'linka sewda. Dimensjonijiet: madwar 18 mm x 6 mm (tul u dijametru).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Monoterapija b'Copiktra hija indikata għat-trattament ta' pazjenti adulti bi:

- Lewkimja limfoċitika kronika rikaduta jew refrattarja (CLL - chronic lymphocytic leukaemia) wara mill-inqas żewġ terapiji preċedenti. (ara sezzjoni 4.4.u 5.1).
- Limfoma follikulari (FL -Follicular lymphoma) refrattarja għal mill-inqas żewġ terapiji sistemici preċedenti. (ara sezzjoni 4.4.u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Copiktra għandu jsir minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Požoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 25 mg duvelisib darbtejn kuljum. Ċiklu jikkonsisti fi 28 jum. It-trattament għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Doži mdewma jew maqbuża

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li jekk doża tinqabeż b'anqas minn 6 sigħat, id-doża maqbuża għandha tittiehed minnufih u d-doża li jmiss għandha tittiehed b'has-soltu. Jekk doża tinqabeż b'aktar minn 6 sigħat, il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jistennu u jieħdu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu.

Modifikazzjoni fid-doża għall-użu konkomitanti ma' inibituri ta' CYP3A4

Id-doża ta' Copiktra għandha titnaqqas għal 15 mg darbtejn kuljum meta tingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż. ketoconazole) [ara sezzjoni 4.5]. M'hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża meta jingħata flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A4 (eż. fluconazole) iżda r-reazzjonijiet avversi potenzjali ta' duvelisib għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Modifiki fid-doża għar-reazzjonijiet avversi

It-tossiċitajiet għandhom jiġu ġestiti skont it-Tabella 1 bi tnaqqis fid-doża, interruzzjoni tat-trattament, jew twaqqif ta' Copiktra.

Tabella 1: Modifiki fid-doża ta' Copiktra u ġestjoni tat-tossiċità

Tossiċità	Grad ta' reazzjoni avversa	Ġestjoni rakkomandata
Reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi		
Infezzjonijiet	Infezzjoni ta' Grad 3 jew ogħla	• Waqqaf Copiktra sakemm ikun hemm fejqan • Komplu bl-istess doża jew b'wahda mnaqqsa (25 mg jew 15 mg darbtejn kuljum)
	Infezzjoni tas-CMV klinika jew viremija (PCR jew test tal-antigeni pożittiv)	• Waqqaf Copiktra sakemm ikun hemm fejqan • Komplu bl-istess doża jew b'wahda mnaqqsa (25 mg jew 15 mg darbtejn kuljum) • Jekk Copiktra jerga' jinbeda, immonitorja l-pazjenti għar-riattivazzjoni tas-CMV (permezz ta' PCR jew test tal-antigeni) mill-inqas kull xahar. Fl-istudji kliniċi iNHL, FL (IPI-145-06) u CLL/SLL (IPI-145-07, l-eżitu tal-bidu bl-istess doża jew b'wahda mnaqqsa huwa komparabbli
	PJP	• Għal PJP suspettata, waqqaf Copiktra sakemm tiġi evalwata • Għal PJP ikkonfermata, waqqaf Copiktra
Dijarea jew kolite mhux infettiva	Dijarea hafifa/moderata (Grad 1-2, sa 6 ippurgar kuljum fuq il-linja bażi) u li tirrispondu għall-aġenti kontra d-dijarea,	• L-ebda bidla fid-doża • Ibda terapija ta' sostenn b'aġenti kontra d-dijarea kif xieraq • Immonitorja mill-inqas kull ġimgħa sakemm tfiq
	JEW	
	Kolite asintomatika (Grad 1)	
	Dijarea hafifa/moderata (Grad 1-2, sa 6 ippurgar kuljum fuq il-linja bażi) u li ma tirrispondix għal aġenti kontra d-dijarea	• Waqqaf Copiktra sakemm tieqaf • Ibda terapija ta' sostenn bi sterojdi b'azzjoni enterika (eż. budesonide) • Immonitorja mill-inqas kull ġimgħa sakemm ikun hemm fejqan

Tossiċità	Grad ta' reazzjoni avversa	Ġestjoni rakkomandata
		Kompli b'doża mnaqqsa (15 mg darbtejn kuljum)
	Uġiġh addominali, ippurgar b'mukus jew demm, tibdil fid-drawwiet tal-imsaren, sinjali peritoneali, JEW Dijarea severa (Grad 3, >6 ippurgar kuljum fuq il-linja bażi)	- Waqqaf Copiktra sakemm ikun hemm fejqan - Ibda terapija ta' sostenn bi sterojdi b'azzjoni enterika (eż. budesonide) jew sterojdi sistemici - Immonitorja mill-inqas kull ġimgħa sakemm tfiq - Kompli b'doża mnaqqsa (15 mg darbtejn kuljum) - Għal dijarea rikorrenti ta' Grad 3 jew kolite rikorrenti ta' kwalunkwe grad, waqqaf Copiktra
	Ta' periklu għall-ħajja	Waqqaf Copiktra
Reazzjonijiet tal-ġilda	Grad 1-2	- L-ebda bidla fid-doża - Ibda kura ta' appoġġ b'emoljenti, antistaminiċi (għal prurite), jew sterojdi topiċi - Immonitorja mill-qrib
	Grad 3	- Waqqaf Copiktra sakemm ifiqu - Irrevedi l-mediċini kollha konkomitanti u waqqaf kwalunkwe mediċina li potenzjalment tikkontribwixxi għall-avveniment - Ibda kura ta' appoġġ bi sterojdi (topiċi jew sistemici) u antistaminiċi għal prurite - Immonitorja mill-inqas kull ġimgħa sakemm ifiqu - Kompli b'doża mnaqqsa (15 mg darbtejn kuljum) - Jekk ir-reazzjoni severa tal-ġilda ma titjiebx, tmur għall-aġġar, jew terġa' sseħħ, waqqaf Copiktra
	Ta' periklu għall-ħajja	Waqqaf Copiktra
	SJS, TEN, DRESS (kwalunkwe grad)	Waqqaf Copiktra għal kwalunkwe grad
Pulmonite mingħajr kawża infettiva suspettata	Pulmonite sintomatika moderata (Grad 2)	- Waqqaf Copiktra - Ittratta b'terapija sistemika bl-isterojdi - Jekk il-pulmonite tirkupra għal Grad 0 jew 1, Copiktra jista' jinbeda mill-ġdid b'doża mnaqqsa (15 mg darbtejn kuljum) - Jekk il-pulmonite mhux infettiva terġa' sseħħ jew il-pazjent ma jirrispondix għat-terapija bl-isterojdi, waqqaf Copiktra
	Pulmonite severa (Grad 3) jew ta' periklu għall-ħajja	- Waqqaf Copiktra - Ittratta b'terapija sistemika bl-isterojdi
Żieda fl-ALT/AST	3 sa 5 × limitu ta' fuq tan-normal (ULN) (Grad 2)	- Żomm l-istess doża ta' Copiktra - Immonitorja mill-inqas kull ġimgħa sar-ritorn għal < 3 × ULN
	> 5 to 20 × ULN (Grad 3)	- Waqqaf Copiktra u mmonitorja mill-inqas darba fil-ġimgħa sar-ritorn għal < 3 × ULN - Kompli Copiktra bl-istess doża (25 mg darbtejn kuljum) għall-ewwel okkorrenza jew

Tossiċità	Grad ta' reazzjoni avversa	Ġestjoni rakkomandata
		b'doża mnaqqsa (15 mg darbtejn kuljum) għal okkorrenza sussegwenti
	> 20 × ULN (Grada 4)	• Waqqaf Copiktra
Reazzjonijiet avversi ematoloġiċi		
Newtropenija	Għadd assolut ta' newtrofili (ANC) 0.5 sa 1.0 × 10 ⁹ /L	• Żomm l-istess doża ta' Copiktra • Immonitorja l-ANC mill-inqas kull ġimgħa
	ANC inqas minn 0.5 × 10 ⁹ /L	• Waqqaf Copiktra. • Immonitorja l-ANC sa > 0.5 × 10⁹ /L • Kompl Copiktra bl-istess doża (25 mg darbtejn kuljum) għall-ewwel okkorrenza jew b'doża mnaqqsa (15 mg darbtejn kuljum) għal okkorrenza sussegwenti
Tromboċitopenija	Għadd ta' pjastrini 25 sa < 50 × 10 ⁹ /L (Grad 3) bi fsada ta' Grad 1	• L-ebda bidla fid-doża • Immonitorja l-għadd ta' pjastrini mill-inqas kull ġimgħa
	Għadd ta' pjastrini 25 sa < 50 × 10 ⁹ /L (Grad 3) bi fsada ta' Grad 2 jew Għadd ta' pjastrini ta' < 25 × 10 ⁹ /L (Grad 4)	• Waqqaf Copiktra • Immonitorja l-għadd ta' pjastrini sa ≥ 25 × 10⁹ /L u l-fejtan tal-fsada (jekk applikabbli) • Kompl Copiktra bl-istess doża (25 mg darbtejn kuljum) għall-ewwel okkorrenza jew kompli b'doża mnaqqsa (15 mg darbtejn kuljum) għal okkorrenza sussegwenti

Abbrevjazzjonijiet: ALT = alanina aminotransferazi (alanine aminotransferase); ANC = għadd assolut ta' newtrofili (absolute neutrophil count); AST = aspartataminotransferazi (aspartate aminotransferase); CMV = ċitomegalovirus; DRESS = reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (drug reaction with eosinophilia and systemic systems); PCR = reazzjoni katina bil-polimerażi (polymerase chain reaction); PJP = pulmonite b'*Pneumocystis jirovecii*; SJS = sindrome ta' Stevens-Johnson (toxic epidermal necrolysis); TEN = nekroliżi epidermali tossika (toxic epidermal necrolysis); ULN = limitu ta' fuq tan-normal (upper limit of normal)
Nota: Doži li jinżammu għal > 42 jum minhabba tossiċità relatata mat-trattament jirriżultaw fi twaqqif permanenti mit-trattament

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhu meħtieġ ebda aġġustament speċifiku tad-doża għall-pazjenti anzjani (li għandhom ≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ ebda aġġustament tad-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif u moderat. M'hemm l-ebda *data* disponibbli għal indeboliment tal-kliwi sever u marda tal-kliwi fl-aħħar stadju bi jew mingħajr dijalizi, (ara sezzjonijiet 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ ebda aġġustament tad-doża tal-bidu għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ta' Child Pugh Klassi A, B, u C (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' duvelisib fit-tfal minn età 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' duvelisib fil-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjoni ta' CLL u FL.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Copiktra huwa għall-użu orali u jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu shaħ. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ma jifthux, jaqsmu jew jomogħdu l-kapsuli.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' duvelisib wara l-użu ta' idelalisib preċedenti ma ġewx stabbiliti.

Infezzjonijiet

Sehħew infezzjonijiet serji, inkluż fatali f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu duvelisib. L-infezzjonijiet serji l-aktar komuni kienu pulmonite, sepsi, u infezzjonijiet tan-naħa ta' isfel tal-apparat respiratorju. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' infezzjoni ta' kwalunkwe grad kien ta' 3 xhur b'75 % tal-każijiet li sehħew fi żmien 6 xhur (ara sezzjoni 4.8).

Kwalunkwe infezzjoni għandha tiġi ttrattata qabel ma jinbeda duvelisib. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-infezzjoni, inkluż sinjali u sintomi respiratorji, matul it-trattament. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jirrapportaw minnufih kwalunkwe infezzjoni ġdida jew li tmur għall-agħar (ara Tabella 1 għall-ġestjoni).

Pulmonite PJP serja, inkluż fatali, sehħet f'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu duvelisib. Għalhekk, il-profilassi għall-PJP għandha tingħata lill-pazjenti kollha (ara Tabella 1). Sehħet riattivazzjoni/infezzjoni tas-CMV f'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu duvelisib. Waqt it-trattament għandhom jiġu kkunsidrati antivirali profilattici biex tiġi evitata infezzjoni tas-CMV inkluż ir-riattivazzjoni CMV (ara Tabella 1).

Profilassi rakkomandata

Kwalunkwe infezzjoni għandha tiġi ttrattata qabel ma jinbeda duvelisib. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-infezzjoni, inkluż sinjali u sintomi respiratorji, matul it-trattament. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jirrapportaw minnufih kwalunkwe infezzjoni ġdida jew li tmur għall-agħar (ara Tabella 1 għall-ġestjoni).

Profilassi għall-PJP għandha tiġi pprovduta matul it-trattament b'duvelisib. Wara t-tlestija tat-trattament b'duvelisib, il-profilassi għall-PJP għandha titkompla sakemm l-għadd assolut ta' ċelluli CD4 + T ikun akbar minn 200 ċellula/ μ L.

Duvelisib għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'PJP suspettata ta' kwalunkwe grad u għandu jitwaqqaf jekk PJP tiġi kkonfermata.

Waqt it-trattament b'duvelisib għandhom jiġu kkunsidrati antivirali profilattici biex tiġi evitata l-infezzjoni tas-CMV inkluż ir-riattivazzjoni tas-CMV.

Dijarea jew kolite

Sehħet dijarea jew kolite serja, inkluż fatali, f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu duvelisib. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' dijarea jew kolite ta' kwalunkwe grad kien ta' 4 xhur, b'75 % tal-każijiet sehħew fi żmien 8 xhur. It-tul medjan tal-avveniment kien ta' 0.5 xhur. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jirrapportaw kwalunkwe dijarea ġdida jew li tmur għall-agħar (ara Tabella 1 għall-ġestjoni) (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet tal-ġilda

Sehhew reazzjonijiet tal-ġilda serji, inkluż fatali, f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu duvelisib. Il-każijiet fatali kienu jinkludu reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS) u nekroliżi epidermali tossika (TEN). Iż-żmien medjan għall-bidu ta' reazzjoni tal-ġilda ta' kwalunkwe grad kien ta' 3 xhur, b'tul medjan tal-avveniment ta' xahar (ara sezzjoni 4.8).

Il-karatteristiċi li dehru għall-avvenimenti serji tal-ġilda kienu primarjament deskritti bħala pruritiċi, eritematużi, jew makulopapulari. Karatteristiċi li dehru inqas komuni jinkludu ekżantem, deskwamazzjoni, eritroderma, esfoljazzjoni tal-ġilda, nekrozi keratinoċita, u raxx papulari. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni tal-ġilda għidha jew li tmur għall-aġar (ara Tabella 1 għall-ġestjoni). Il-prodotti mediċinali konkomitanti kollha għandhom jiġu riveduti u kwalunkwe prodott mediċinali li potenzjalment jikkontribwixxi għall-avveniment għandu jitwaqqaf.

Pulmonite

Sehhew pulmonite serja, inkluż fatali, mingħajr kawża apparenti infettiva f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu duvelisib. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' pulmonite ta' kwalunkwe grad kien ta' 4 xhur b'75 % tal-każijiet li sehhew fi żmien 9 xhur (ara sezzjoni 4.8). It-tul medjan tal-avveniment kien ta' xahar, b'75 % tal-każijiet li fiequ sa xahrejn (ara Tabella 1 għall-ġestjoni).

Epatotossicità

Żviluppat żieda fl-ALT u/jew AST ta' Grad 3 u 4 f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu duvelisib. Tnejn fil-mija tal-pazjenti kellhom kemm ALT jew AST akbar minn 3 x ULN u bilirubin totali akbar minn 2 x ULN. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' żieda fit-transaminażi ta' kwalunkwe grad kien ta' xahrejn b'tul medjan tal-avveniment ta' xahar. Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata matul it-trattament b'duvelisib speċjalment matul l-ewwel tliet xhur ta' terapija fuq bażi ta' kull xahar. Din il-linja gwida tapplika għall-pazjenti li għandhom biss żieda fl-ALT u AST.

Newtropenija

Sehhew newtropenija ta' Grad 3 jew 4 f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu duvelisib. Iż-żmien medjan għall-bidu newtropenija ta' Grad ≥ 3 kien ta' xahrejn b'75 % tal-każijiet li sehhew fi żmien 4 xhur. L-għadd ta' newtrofili għandu jiġi mmonitorjat mill-inqas kull ġimagħtejn għall-ewwel xahrejn ta' duvelisib.

Indutturi ta' CYP3A4

L-esponiment għal duvelisib jista' jitnaqqas meta jingħata flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A. Peress li tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' duvelisib fil-plażma jista' jirriżulta fi tnaqqis fl-effikaċja, l-għoti flimkien ta' duvelisib ma' indutturi qawwija ta' CYP3A għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Substrati ta' CYP3A

Duvelisib u l-metabolit ewlieni tiegħu, IPI-656, huma inibituri qawwija ta' CYP3A4. Għalhekk, duvelisib għandu l-potenzjal li jinteraġixxi ma' prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati minn CYP3A, li jistgħu jwasslu għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fis-seru tal-prodott l-iehor (ara sezzjoni 4.5). Meta duvelisib jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) għall-prodott mediċinali l-iehor għandu jiġi kkonsultat għar-rakkomandazzjonijiet rigward l-għoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4. It-trattament konkomitanti ta' duvelisib ma' substrati sensittivi ta' CYP3A għandu jiġi evitat u jekk ikun possibbli, għandhom jintużaw prodotti mediċinali alternattivi li huma inqas sensittivi għall-inibizzjoni ta' CYP3A4.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

L-effett ta' prodotti mediċinali ohra fuq il-farmakokinetika ta' duvelisib

Indutturi qawwija u moderati ta' CYP3A4

L-ghoti flimkien ta' 600 mg darba kuljum ta' rifampin, induttur qawwi ta' CYP3A, għal 7 ijiem ma' doża orali waħda ta' 25 mg duvelisib f'adulti b'saħħithom (N = 13) naqqas is- C_{max} ta' duvelisib b'66 % u l-AUC bi 82 %. L-ghoti flimkien ma' induttur qawwi ta' CYP3A jnaqqas l-erja taħt il-kurva (AUC) ta' duvelisib (ara sezzjoni 5.2), li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' duvelisib. L-ghoti flimkien ta' duvelisib ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. palutamide, carbamazepine, enzalutamide, mitotane, phenytoin, rifampin, St. John's wort) għandu jiġi evitat.

L-ghoti flimkien ta' 200 mg darbtejn kuljum ta' etravirine, induttur moderat ta' CYP3A, għal 10 ijiem ma' doża orali waħda ta' 25 mg duvelisib f'adulti b'saħħithom (N = 20) naqqas is- C_{max} ta' duvelisib b'16 % u l-AUC b'35 %. L-ghoti flimkien ta' duvelisib ma' indutturi moderati ta' CYP3A jnaqqas l-AUC ta' duvelisib għal inqas minn 1.5 darbiet u t-naqqis fid-doża mhuwiex rakkomandat. Eżempji ta' indutturi moderati ta' CYP3A4 huma bosentan, efavirenz, etravirine, phenobarbital, primidone. Jekk għandu jintuża induttur moderat ta' CYP3A4, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għal nuqqas potenzjali ta' effikaċja. Eżempji: bosentan, efavirenz, etravirine, phenobarbital, primidone.

Inibituri qawwija u moderati ta' CYP3A

L-ghoti flimkien ta' inibitur qawwi ta' CYP3A ketoconazole (b'doża ta' 200 mg darbtejn kuljum (BID) għal 5 ijiem), ma' doża orali waħda ta' 10 mg ta' duvelisib f'adulti b'saħħithom (n = 16) zied is- C_{max} ta' duvelisib b'1.7 darbiet u l-AUC b'4 darbiet. Minhabba l-awtoinibizzjoni ta' CYP3A4 li tiddependi fuq iż-żmien, is-suxxettibbiltà ta' duvelisib għal inibituri moderati u qawwija ta' CYP3A4 tonqos taħt kundizzjonijiet fi stat fiss. Abbażi tal-immudellar u s-simulazzjoni farmakokinetiċi bbażati fuq il-fizjoloġija (PBPK), iż-żieda fl-esponiment għal duvelisib hija stmata li hija ~ 1.6 darbiet fi stat fiss f'pazjenti bil-kanċer meta jintuża flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 bħal ketoconazole u itraconazole.

Id-doża ta' duvelisib għandha titnaqqas għal 15 mg darbtejn kuljum meta tingħata flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.2) (eż., ketoconazole, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazole, nefazodon, cobicistat, voriconazole u posaconazole, u meraq tal-grejpfrut).

L-immudellar u s-simulazzjoni tal-PBPK ma' jistmaw l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-esponimenti ta' duvelisib minn inibituri moderati ta' CYP3A4 użati b'mod konkomitanti. It-naqqis fid-doża ta' duvelisib mhuwiex meħtieġ meta jingħata flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.2) (eż., aprepitant, ciprofloxacin, conivaptan, crizotinib, cyclosporine, diltiazem, dronedarone, erythromycin, fluconazole, fluvoxamine, imatinib, tofisopam, verapamil).

L-effett ta' duvelisib fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali ohra

Substrati ta' CYP3A4

L-ghoti flimkien ta' doži multipli ta' duvelisib 25 mg BID għal 5 ijiem ma' doża orali waħda ta' 2 mg midazolam, substrat sensitiv ta' CYP3A4, f'adulti b'saħħithom (N = 14), zied l-AUC ta' midazolam b'4.3 darbiet u s- C_{max} bi 2.2 darbiet. Is-simulazzjonijiet tal-PBPK f'pazjenti bil-kanċer taħt kundizzjonijiet fi stat fiss urew li s- C_{max} u l-AUC ta' midazolam jiżdiedu b'madwar 2.5 darbiet u ≥ 5 darbiet rispettivament. Għandu jiġi evitat l-ghoti flimkien ta' midazolam ma' duvelisib.

Duvelisib u l-metabolit ewlieni tiegħu, IPI-656, huma inibituri qawwija ta' CYP3A4. It-naqqis fid-doża tas-substrat ta' CYP3A4 għandu jiġi kkunsidrat meta jingħata flimkien ma' duvelisib, speċjalment għal prodotti mediċinali b'indici terapewtiku dejjaq. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' tossiċitajiet tas-substrat sensitiv ta' CYP3A mogħti flimkien. Eżempji ta' substrati sensitivi jinkludu: alfentanil, avanafil, buspirone, conivaptan, darifenacin, darunavir, ebastine, everolimus, ibrutinib, lomitapide, lovastatin, midazolam, naloxegol, nisoldipine, saquinavir, simvastatin, sirolimus, tacrolimus, tipranavir, triazolam, vardenafil, budesonide, dasatinib,

dronedarone, eletriptan, eplerenone, felodipine, indinavir, lurasidone, maraviroc, quetiapine, sildenafil, ticagrelor, tolvaptan. Eżempji ta' substrati sensitivi b'mod moderat jinkludu: alprazolam, aprepitant, atorvastatin, colchicine, eliglustat, pimozide, rilpivirine, rivaroxaban, tadalafil. Din il-lista mhijiex eżawrjenti u hija maħsuba biex sservi bħala gwida biss. L-SmPC għall-prodott l-ieħor għandu jiġi kkonsultat għar-rakkomandazzjonijiet rigward l-għoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.4).

Kontraċettivi ormonali

Mhux magħruf jekk duvelisib inaqasx l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali. Għalhekk, in-nisa li jkun qad jużaw kontraċettivi ormonali għandhom jiġu avżati biex iżidu metodu ta' barriera bħala t-tieni forma ta' kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.6).

Inibituri tal-pompa tal-proton

Analizi Farmakokinetika tal-Popolazzjoni (POPPK) uriet li l-inibituri tal-pompa tal-proton (PPI) ma jaffettwawx l-esponiment ta' COPIKTRA. Il-PPI jistgħu jingħataw flimkien ma' duvelisib

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' duvelisib f'nisa tqal. Studji f'annimali ma jurux effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva f'esponimenti klinikament rilevanti (ara 5.3). Bħala prekawzjoni hu preferribli li ma jintuzax Copiktra waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk duvelisib u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija li titredda' mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Copiktra u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-effett ta' duvelisib fuq il-fertilità. Fil-firien, iżda mhux fix-xadini, ġew osservati effetti fuq it-testikoli.

4.7 Effetti fuq il-hila li ssuq u thaddem magni

Copiktra m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila li ssuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni (incidenza $\geq 20\%$) huma dijarea jew kolite, newtropenija, raxx, gheja, deni, sogħla, nawsja, infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, pulmonite, uġiġh muskuloskeletal, u anemija.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji rrapportati b'mod frekwenti kienu pulmonite, kolite u dijarea.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bit-trattament b'duvelisib huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza f'Tabella 2. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) u rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati bl-aktar serja l-ewwel segwita minn dawk anqas serji.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi għal medicina rrapportati f'pazienti b'tumuri malinni ematoloġiċi li kienu qeghdin jirċievu duvelisib (N=442)

Sistema tal-klassifika tal-organi / terminu preferut jew reazzjoni avversa	Il-grad kollha	Grad 3 jew aktar
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Infezzjoni tan-naħa ta' isfel tal-apparat respiratorju ¹	Komuni ħafna	Komuni
Sepsi	Komuni	Komuni
Infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju ¹	Komuni ħafna	Mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Newtropenija ¹	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Anemija ¹	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Tromboċitopenija ¹	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Tnaqqis fl-aptit	Komuni ħafna	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża		
Uġiġħ ta' ras ¹	Komuni ħafna	Mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
Dispnea ¹	Komuni ħafna	Komuni
Pulmonite ²	Komuni	Komuni
Sogħla ¹	Komuni ħafna	Mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali		
Dijarea/Kolite ³	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Nawsja ¹	Komuni ħafna	Mhux komuni
Rimettar	Komuni ħafna	Komuni
Uġiġħ addominali ¹	Komuni ħafna	Komuni
Stitikezza	Komuni ħafna	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
Raxx ⁴	Komuni ħafna	Komuni
Ħakk ¹	Komuni	Mhux komuni
Disturbi muskuloskeletalni tat-tessuti konnettivi		
Uġiġħ muskuloskeletalni ¹	Komuni ħafna	Komuni
Artralġja	Komuni ħafna	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
Deni	Komuni ħafna	Komuni
Gheja ¹	Komuni ħafna	Komuni
Investigazzjonijiet		
Żieda fil-lipazi	Komuni	Komuni
Żieda fit-transaminażi ⁵	Komuni ħafna	Komuni

¹ Terminu miġbur għal reazzjonijiet b'termini ppreferuti multipli

² Pulmonite tinkludi t-termini ppreferuti: pulmonite, mard interstizjali tal-pulmun, infiltrazzjoni tal-pulmun

³ Dijarea jew kolite tinkludi t-termini ppreferuti: kolite, enterokolite, kolite mikroskopika, kolite ulċerattiva, dijarea, dijarea emorraġika

⁴ Raxx tinkludi t-termini ppreferuti: dermatite (inkluż allergika, esfoljattiva, perivaskulari), eritema (inkluż multiforme), raxx (inkluż esfoljattiv, eritematuż, follikulari, generalizzat, makulari u papulari, pruritiku, pustulari), nekroliżi epidermali tossika u eruzzjoni tossika tal-ġilda, reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici, eruzzjoni tal-medicina, sindrome ta' Stevens-Johnson.

⁵ Żieda fit-tranzaminażi tinkludi t-termini ppreferuti: żieda fl-alanina aminotransferażi, żieda fl-aspartataminotransferażi, żieda fit-tranzaminażi, ipertransaminasemija, hsara epatoċellulari, epatotossicità

Nota: Dozi li jinżammu għal > 42 jum minħabba tossicità relatata mat-trattament jirriżultaw fi twaqqif permanenti mit-trattament

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet

L-infezzjonijiet serji l-aktar komuni kienu pulmonite, sepsi, u infezzjonijiet tan-naħa ta' isfel tal-apparat respiratorju. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' infezzjoni ta' kwalunkwe grad kien ta' 3 xhur (firxa: jum 1 sa 32 xahar), b'75 % tal-każijiet li seħhew fi żmien 6 xhur. L-infezzjonijiet għandhom jiġu ttrattati qabel ma jinbeda duvelisib. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jirrappurtaw kwalunkwe sinjal u sintomu ta' infezzjoni ġdida jew li jmur għall-aġġustament.

Għall-ġestjoni ta' infezzjonijiet ara s-sezzjonijiet 4.2 (Tabella 1) u 4.4.

Dijarea u kolite

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' dijarea jew kolite ta' kwalunkwe grad kien ta' 4 xhur (firxa: jum 1 sa 33 xahar), b'75 % tal-każijiet li seħhew sa 8 xhur. It-tul medjan tal-avveniment kien ta' 0.5 xhur (firxa: jum 1 sa 29 xahar, il-75 perċentil: xahar). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jirrappurtaw kwalunkwe dijarea ġdida jew li tmur għall-aġġustament.

Pulmonite mhux infettiva

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' pulmonite ta' kwalunkwe grad kien ta' 4 xhur (firxa: 9 jjiem sa 27 xahar), b'75 % tal-każijiet li seħhew fi żmien 9 xhur. It-tul medjan tal-avveniment kien ta' xahar, b'75 % tal-każijiet li fiequ sa xahrejn.

Duvelisib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li juru sinjali u sintomi pulmonari ġodda jew progressivi bħal sogħla, dispnea, ipoksja, infiltrati interstizjali fuq eżami radjoloġiku, jew tnaqqis b'aktar minn 5 % fis-saturazzjoni tal-ossigenu u għandhom jiġu evalwati għall-etjoloġija. Jekk il-pulmonite tkun infettiva, il-pazjenti jistgħu jergġu jinbdew fuq duvelisib bid-doża preċedenti ladarba l-infezzjoni, is-sinjali u s-sintomi pulmonari jfiqu.

Reazzjonijiet severi tal-ġilda

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' reazzjoni tal-ġilda ta' kwalunkwe grad kien ta' 3 xhur (firxa: jum 1 sa 29 xahar, il-75 perċentil: 6 xhur), b'tul medjan tal-avveniment ta' xahar (firxa: jum 1 sa 37 xahar, il-75 perċentil: xahrejn). Reazzjonijiet severi tal-ġilda jinkludu raxx, Sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), Nekrozi Epidermali Tossika (TEN) u Reazzjoni għall-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistematiċi (DRESS).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Jekk isseħħ doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' doża eċċessiva, għandhom jiġu pprovduti miżuri ġenerali ta' appoġġ u trattament. Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali u sintomi, parametri tal-laboratorju, u sinjali vitali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, inibituri fosfatidilinositol-3-kinazi (PI3K), Kodiċi ATC: L01EM04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Duvelisib huwa inibitur doppju ta' phosphatidylinositol 3-kinase p110δ (PI3K-δ) u PI3K-γ. L-inibizzjoni ta' PI3K-δ tnaqqas b'mod dirett il-proliferazzjoni u s-sopravivenza tal-linji ta' ċelluli B

malinni u ċelluli tat-tumur CLL primarju, filwaqt li l-inibizzjoni ta' PI3K- γ tnaqqas l-attività taċ-ċelluli CD4 + T u makrofagi fil-mikroambjent tat-tumur biex ssostni ċ-ċelluli B malinni. B'25 mg BID, il-livelli ta' duvelisib fil-plażma jistgħu ma jkunux għoljin biżżejjed biex jikkawżaw inibizzjoni sostnuta ta' PI3K- γ , u l-kontribut tal-inibizzjoni ta' PI3K- γ għall-effikaċja jista' jkun limitat.

Elettrofiziologija kardijaka

L-effett ta' doži multipli ta' duvelisib 25 u 75 mg BID fuq l-intervall tal-QT ikkoreġut (QTc) kien evalwat f'pazjenti b'malinni ematoloġiċi li ġew ittrattati qabel. Ma ġewx osservati żidiet ta' > 20 ms fl-intervall tal-QTc.

Effikaċja klinika f'CLL/SLL rikaduta jew refrattarja

IPI-145-07

Prova randomizzata, b'aktar minn ċentru wiehed, open-label (Studju IPI-145-07) qabblet duvelisib kontra ofatumumab fi 319-il pazjent adult b'CLL (N = 312) jew b'SLL (N = 7) wara mill-inqas terapija waħda preċedenti. Il-pazjenti ma kinux xierqa għat-trattament b'kors analogu bbażat fuq il-purina (skont il-linji gwida tan-*Network Nazżjonali Komprensiv tal-Kanċer* jew is-*Soċjetà Ewropea għall-Onkoloġija Medika*), inkluż rikaduta ≤ 36 xahar minn kors ta' kimoimmunoterapija bbażata fuq il-purina jew rikaduta ta' ≤ 24 xahar minn kors ta' monoterapija bbażata fuq il-purina. Il-pazjenti li rċewew inibituri BTK- jew PI3K preċedenti kienu esklużi mill-prova. L-ebda wiehed mill-pazjenti rreġistrati ma rċieva terapija preċedenti b'inibitur ta' BCL-2.

L-istudju rrandomizza pazjenti bi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew duvelisib 25 mg BID sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli jew ofatumumab għal 7 ċikli. Ofatumumab ingħata gol-vini b'doża inizzjali ta' 300 mg, segwita ġimgħa wara minn 2000 mg darba fil-ġimgħa għal 7 doži, imbagħad 2000 mg darba kull 4 ġimgħat għal 4 doži addizzjonali. It-trattament b'ofatumumab għal aktar minn 7 ċikli ma kinitx permessa, u l-ebda pazjent ma rċieva aktar minn 7 ċikli ta' ofatumumab.

Fil-popolazzjoni tal-istudju ġenerali, (160 randomizzati għal duvelisib, 159 għal ofatumumab), l-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 69 sena (firxa: 39 sa 90 sena) bi 68 % tal-pazjenti li kellhom aktar minn 65 sena, 60 % kienu rġiel, u 92 % għandhom status ta' prestazzjoni tal-Grupp tal-Onkoloġija Kooperattiva tal-Lvant (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) ta' 0 jew 1. 61 % tal-pazjenti kellhom stadju Rai ta' $\geq I$, u 39 % kellhom stadju Binet $\geq B$. Il-perċentwal ta' pazjenti b'IGHV mhux mutat (-Ig heavy chain V-111) kien ta' 71 %. Tmienja u tletin fil-mija (38 %) irċewew linja preċedenti 1 tat-terapija, u 62 % irċewew 2 jew aktar linji preċedenti. Erbgħa u disgħin fil-mija (94 %) tal-pazjenti rċewew terapija preċedenti b'alkilatur, bi 38 % tal-pazjenti li rċewew terapija preċedenti b'bendamustine; 80 % tal-pazjenti rċewew terapija preċedenti b'rituximab. 60 % fil-fergħa ta' duvelisib u 71 % fil-fergħa ta' ofatumumab irċewew trattament analogu preċedenti bil-purina (iżda ma kinux refrattarji kif definit minn IwCLL). Fil-linja bażi, 46 % tal-pazjenti kellhom mill-inqas tumor wiehed ta' ≥ 5 cm, 24 % tal-pazjenti kellhom tnehhija dokumentata ta' 17p, 32 % tal-pazjenti kellhom tnehhija dokumentata ta' 17p u/jew mutazzjoni TP53, u 23 % kellhom tnehhija dokumentata ta' 11q. Iż-żmien medjan mid-dijanjożi inizzjali kien ta' 7 snin (firxa: 0.3 sa 34.7 snin). Iż-żmien medjan mill-aktar rikaduta reċenti/dijanjożi refrattarja kien ta' 2.4 xhur (firxa: 0.2 sa 80.2 xhur). Iż-żmien medjan mill-aktar terapija sistemika reċenti kien ta' 19.5 xhur (firxa: 0.5 sa 148.8 xhur).

Matul it-trattament randomizzat, it-tul medjan tal-esponiment għal duvelisib kien ta' 12-il xahar (firxa: 0.2 sa 37), bi 72 % tal-pazjenti li rċewew mill-inqas 6 xhur u 49 % li rċewew mill-inqas 12-il xahar ta' duvelisib. It-tul medjan tal-esponiment għal ofatumumab kien ta' 5 xhur (firxa: < 0.1 sa 6).

L-approvazzjoni ta' Copiktra hija bbażata fuq analiżi tal-effikaċja u s-sigurtà ta' pazjenti b'mill-inqas 2 linji preċedenti ta' terapija, fejn il-benefiċċju:riskju deher akbar f'din il-popolazzjoni ttrattata minn qabel b'mod aktar qawwi meta mqabbel mal-popolazzjoni tal-prova ġenerali.

F'dan is-subsett ta' pazjenti b'mill-inqas 2 linji preċedenti ta' terapija, (95 randomizzati għal duvelisib, 101 għal ofatumumab), l-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 69 sena (firxa: 40 sa 90 sena) b'70 % tal-pazjenti li kellhom aktar minn 65 sena, 59 % kienu rġiel, u 88 % kellhom status ta'

prestazzjoni tal-ECOG ta' 0 jew 1. 62 % tal-pazjenti kellhom stadju Rai ta' $\geq$ I, u 38 % kellhom stadju Binet $\geq$ B. Il-perċentwal ta' pazjenti b'IGHV mhux mibdul (V-111 ta' katina qawwija tal-Ig) kien ta' 69 %. Sitta u erbghin fil-mija (46 %) irċewew 2 linji preċedenti ta' terapija, u 54 % irċewew 3 jew aktar linji preċedenti. Sitta u disghin fil-mija (96 %) tal-pazjenti rċewew terapija preċedenti b'alkilatur, b'51 % tal-pazjenti li rċewew terapija preċedenti b'bendamustine; 86 % tal-pazjenti rċewew terapija preċedenti b'rituximab. 70 % fil-fergħa ta' duvelisib u 77 % fil-fergħa ta' ofatumumab irċewew trattament analugu preċedenti bil-purina (izda ma kinux refrattarji kif definit minn IwCLL). Fil-linja bażi, 52 % tal-pazjenti kellhom mill-inqas tumor wiehed ta' $\geq$ 5 cm, 22 % tal-pazjenti kellhom tnehhija dokumentata ta' 17p, 31 % tal-pazjenti kellhom tnehhija dokumentata ta' 17p u/jew mutazzjoni *TP53*, u 27 % kellhom tnehhija dokumentata ta' 11q. Iż-żmien medjan mid-dijanjożi inizjali kien ta' 8 snin (firxa: 0.9 sa 34.7 snin). Iż-żmien medjan mill-aktar rikaduta reċenti/dijanjożi refrattarja kien ta' 2.6 xhur (firxa: 0.2 sa 69 xhar). Iż-żmien medjan mill-aktar terapija sistemika reċenti kien ta' 15.5 xhur (firxa: 0.5 sa 107.2 xhur).

Matul it-trattament randomizzat, it-tul medjan tal-esponiment għal duvelisib kien ta' 13-il xhar (firxa: 0.2 sa 37), bi 80% tal-pazjenti li rċewew mill-inqas 6 xhur u 52% li rċewew mill-inqas 12-il xhar ta' duvelisib. It-tul medjan tal-esponiment għal ofatumumab kien ta' 5 xhur (firxa: < 0.1 sa 6).

L-effikaċja kienet ibbażata fuq il-punt tat-tmiem primarju sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - progression-free survival) kif iġvalutat minn Kumitat ta' Rieżami Indipendenti (IRC). Il-pazjenti fuq iż-żewġ fergħat kellhom ikomplu jiġu segwiti għall-progressjoni tal-marda wara t-twaqqif tat-trattament randomizzat sakemm tinbeda t-terapija sussegwenti kontra l-kanċer. Miżuri oħra tal-effikaċja kienu jinkludu rata ta' rispons globali. Il-punti tat-tmiem tal-effikaċja tar-rata ta' rispons globali u s-sopravivenza globali kienu kklassifikati bħala punti tat-tmiem tal-effikaċja sekondarja ewlenin u kellhom jiġu ttestjati b'mod sekwenzjali biss jekk il-punt tat-tmiem primarju tal-PFS kien sinifikanti.

Ir-riżultati huma pprezentati f'Tabella 3 u f'Figura 1 għas-subsett ta' pazjenti b'mill-inqas żewġ terapiji preċedenti.

Tabella 3: Effikaċja fis-CLL wara mill-inqas żewġ terapiji preċedenti (IPI-145-07)

Eżitu	Duvelisib N = 95	Ofatumumab N = 101
PFS għal kull IRC		
PFS medjana (95 % CI), xhur ^a	16.4 (12.0, 20.5)	9.1 (7.9, 10.7)
Proporzjon ta' Periklu (95 % CI), ^b Duvelisib/ofatumumab	0.4 (0.27, 0.59)	
valur p	<0.0001	
Rata ta' rispons għal kull IRC		
ORR, n (%) ^c (95 % CI)	75 (78.9) (70.7, 87.1)	39 (38.6) (29.1, 48.1)
CR, n (%)	0	0
PR, n (%)	75 (78.9)	39 (38.6)
valur p	<0.0001	
Sopravivenza globali (OS ^d)		
OS medjana (95 % CI), xhur ^a	45.2 (35.9, 59.7)	46.9 (33.3, 75.0)
Proporzjon ta' Periklu (95 % CI), ^b Duvelisib/ofatumumab	1.1 (0.7, 1.6)	
valur p	0.6065	

Abbrevjazzjonijiet: CI = intervall ta' kunfidenza; CR = rispons sħiħ; IRC = Kumitat ta' Rieżami Indipendenti; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; PR = rispons parzjali;

^a Stima ta' Kaplan-Meier

^b Mudell tal-perikli proporzjonali ta' Cox stratifikat bl-użu ta' strata ta' randomizzazzjoni kif użati għar-randomizzazzjoni

^c IWCLL jew kriterji ta' rispons tal-IWG riveduti, b'modifika għal-limfoċitożi relatata mat-trattament

^d Analizi tal-OS tinkludi *data* minn individwi li rċewew ofatumumab fuq l-Istudju u sussegwentement irċewew duvelisib fi studju ta' estensjoni, abbażi ta' analizi bl-intenzjoni li jiġu ttrattati. L-individwi fiż-żewġ fergħat komplew jiġu segwiti għall-

OS wara t-twaqqif tat-trattament randomizzat, irrISPettivament mit-terapiji sussegwenti li rċeview.OS ġie aġġornat għall-analiżi finali, bl-individwi kollha mhux fl-istudju.

Tabella 4: Sommarju tal-PFS u r-rati ta' rispons f'terapija b'sottogruppi f'pazjenti b'mill-inqas żewġ terapiji preċedenti – (IPI-145-07)

Eżitu għal kull IRC	Duvelisib	Ofatumumab
Tnehhija ta' 17p/mutazzjoni TP53	N=29	N=30
PFS medjana (95 % CI), xhur ^a	12.8 (8.9, 22.1)	8.7 (5.3, 12.6)
Proporzjon ta' Periklu (95 % CI), ^b Duvelisib/ofatumumab	0.36 (0.18, 0.72)	
ORR, (95 % CI) ^c	72.4 (56.1, 88.7)	36.7 (19.4, 53.9)
Età ≥65	N=68	N=69
PFS medjana (95 % CI), xhur ^a	16.4 (10.4, 24.0)	9.2 (8.7, 10.8)
Proporzjon ta' Periklu (95 % CI), ^b Duvelisib/ofatumumab	0.38 (0.24, 0.61)	
ORR, (95 % CI) ^c	77.9 (68.1, 87.8)	39.1 (27.6, 50.6)
IGHV mhux mutat	N=65	N=70
PFS medjana (95 % CI), xhur ^a	17.4 (12.0, 24.0)	9.0 (7.3, 10.7)
Proporzjon ta' Periklu (95 % CI), ^b Duvelisib/ofatumumab	0.27 (0.17, 0.45)	
ORR, (95 % CI) ^c	86.2 (77.8, 94.6)	40 (28.5, 51.5)

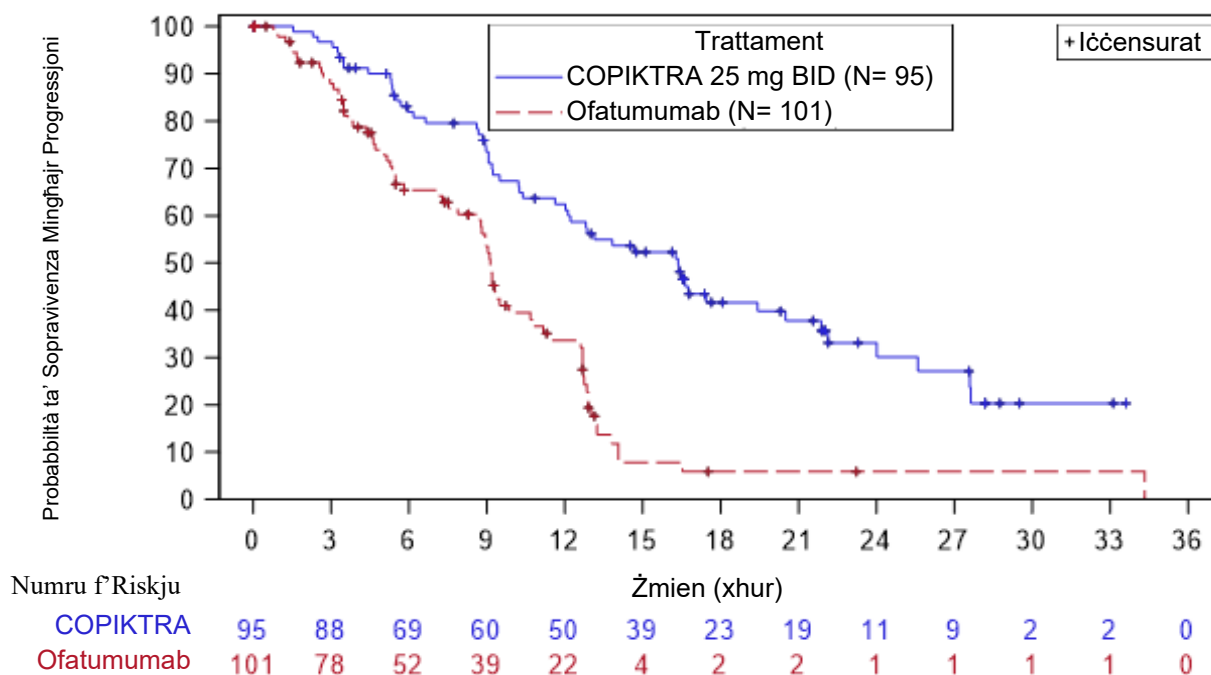
Abbrevjazzjonijiet: CI = intervall ta' kunfidenza; IRC = Kumitat ta' Rieżami Indipendenti; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni

^a Stima ta' Kaplan-Meier

^b Mudell tal-perikli proporzjonali ta' Cox

^c IWCLL jew kriterji ta' rispons tal-IWG riveduti, b'modifika għal-limfoċitożi relatata mat-trattament

Figura 1: Kurva ta' Kaplan-Meier tal-PFS għal kull IRC f'pazjenti b'mill-inqas żewġ terapiji preċedenti (IPI-145-07)



L-effikaċja klinika f'Limfoma Follikulari (FL) rikaduta jew refrattarja

IPI-145-06

L-effikaċja ta' duvelisib f'pazjenti b'FL ittrattata qabel hija bbażata fuq prova b'fergħa waħda, b'aktar minn ċentru wieħed (Studju IPI-145-06). F'dan l-istudju, duvelisib 25 mg BID ingħatat lil 129 pazjent b'limfoma mhux ta' Hodgkin indolenti taċ-ċelluli B (iNHL, inkluż: FL, n = 83; SLL, n=28; u limfoma taż-żona marginali [MZL], n=18) li kienu refrattarji għal rituximab u jew kimoterapija jew radjuimmunoterapija. Il-marda refrattarja kienet definita bħala inqas minn remissjoni jew rikaduta parzjali fi żmien 6 xhur wara l-aħħar doża. Il-prova eskcludiet pazjenti b'FL ta' Grad 3b, trasformazzjoni ta' ċelluli kbar, trapijant alloġeniku preċedenti, u esponiment preċedenti għal inibitur ta' PI3K jew għal inibitur tat-tirożina kinazi ta' Bruton.

L-età medjana kienet ta' 65 sena (firxa: 30 sa 90 sena) b' 50 % tal-individwi ta' aktar minn 65 sena u 14 % tal-individwi li kellhom 75 sena jew aktar, 68 % kienu rġiel, u 40 % kellhom marda bulky ivvalutata fil-linja bażi (leżjonijiet fil-mira ≥ 5 cm). Il-pazjenti kellhom medjan ta' 3 linji preċedenti ta' terapija (firxa: 1 sa 18), b' 96 % li kienu refrattarji għall-aħħar terapija tagħhom u 77 % jkunu refrattarji għal 2 linji preċedenti ta' terapija jew aktar. Tmienja u disghin fil-mija (98 %) tal-pazjenti kienu refrattarji għal rituximab, u 91 % kienu refrattarji għal aġent alkilanti. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (madwar 75 %) esperjenzaw rikaduta bikrija (l-ebda rispons fuq it-trattament jew marda progressiva [PD] jew żmien għat-trattament li jmiss ta' anqas minn sentejn) wara l-ewwel kors tat-trattament tagħhom. Iż-żmien medjan mid-dijanjosi inizjali kien ta' 4.5 snin (firxa ta' 4 xhur sa 27 snin). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (95 %) kellhom status ta' prestazzjoni tal-ECOG ta' 0 jew 1.

It-tul medjan ta' esponiment għal duvelisib kien ta' 7 xhur (firxa: 0.4 sa 45.5), bi 53 % tal-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu mill-inqas 6 xhur u 26 % li kienu qegħdin jirċievu mill-inqas 12-il xahar ta' duvelisib.

L-effikaċja kienet ibbażata fuq il-punt tat-tmiem primarju tar-rata ta' rispons globali. Il-punti tat-tmiem sekondarji kienu s-sopravivenza mingħajr progressjoni, it-tul tar-rispons kif ivvalutat mill-IRC u s-sopravivenza globali (Tabella 5).

Tabella 5: Effikaċja f'pazjenti b'mill-inqas żewġ terapiji preċedenti, FL rikaduta jew refrattarja (IPI-145-06)

Punt tat-tmiem	
FL	N=73
ORR, n (%) ^a	29 (40)
95 % CI	(31, 54)
CR, n (%)	0
PR, n (%)	29 (40)
Tul tar-rispons	
Firxa, xhur	0.0 ⁺ sa 41.9
DOR medjana (95% CI), xhur ^b	10.01 (6.3, NE)

Abbrevjazzjonijiet: CI = intervall ta' kunfidenza (confidence interval); CR = rispons shih (complete response); IRC = Kumitat ta' Rieżami Indipendenti (Independent Review Committee); ORR = rata ta' rispons globali (overall response rate); PR = rispons parzjali (partial response)

^a Skont l-IRC skont il-kriterji tal-Grupp ta' Hidma Internazzjonali Riveduti

^b Stima ta' Kaplan-Meier

⁺ Tisser osservazzjoni ċċensurata

Anzjani

Il-provi kliniċi ta' duvelisib inkludew 270 pazjent (61 %) li kellhom età ta' 65 sena u aktar u 104 (24%) li kellhom età ta' 75 sena u aktar. Ma giet osservata ebda differenza kbira fl-effikaċja jew fis-sigurtà bejn pazjenti ta' età inqas minn 65 sena u pazjenti ta' età ta' 65 sena u aktar. Mhu meħtieġ ebda aġġustament speċifiku tad-doża għall-pazjenti anzjani (li għandhom ≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'duvelisib għat-trattament ta' malinni maturi taċ-ċelluli B f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika mit-twelid sa età ta' inqas minn 18-il sena (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-esponiment għal duvelisib żdied b'mod proporzjonali għad-doża fuq firxa tad-doża ta' 8 mg sa 75 mg (0.3 sa 3 darbiet id-doża rakkomandata) wara doża waħda. Il-proporzjonalità tad-doża ma gietx stabbilita wara doži multipli.

Fi stat fiss wara l-ġhoti ta' 25 mg BID ta' duvelisib fil-pazjenti, il-konċentrazzjoni massima (C_{max}) medja (CV%) ġeometrika kienet ta' 1.5 (64%) $\mu\text{g/mL}$ u l-AUC kien ta' 7.9 (77%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$.

Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' 25 mg duvelisib wara doża orali waħda f'voluntiera b'saħħithom kienet ta' 42 %. Iż-żmien medjan biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima (T_{max}) kien osservat f'sieġha sa saġhtejn fil-pazjenti.

Effett tal-ikel

Duvelisib jista' jinghata mingħajr konsiderazzjoni għall-ikel. L-ġhoti ta' doża waħda ta' duvelisib ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam (ix-xaħam ammonta għal madwar 50% tal-kontenut kaloriku totali tal-ikla) naqqas is- C_{max} b'madwar 37 % u naqqas l-AUC b'madwar 6 %, meta mqabbel ma' kundizzjonijiet ta' sawm.

Distribuzzjoni

It-twaħħil mal-proteini ta' duvelisib huwa akbar minn 95 %. Il-proporzjon medju tad-demem għall-plażma kien ta' 0.5. Il-volum tad-distribuzzjoni apparenti medju (CV%) ġeometriku fi stat fiss (V_{ss}/F) huwa ta' 28.5 L (62%).

Bijotrasformazzjoni

Duvelisib huwa metabolizzat primarjament miċ-ċitokromu P450 CYP3A4. Il-metabolit prinċipali huwa IPI-656, li farmakoloġikament mhuwiex attiv f'livelli ta' esponiment li ġew osservati klinikament.

Eliminazzjoni

It-tneħħija sistemika apparenti medja (CV%) ġeometrika fi stat fiss hija ta' 4.2 L/hr (56%) f'pazjenti b'limfoma jew lewkimja. In-nofs haġja ta' eliminazzjoni medja (CV%) ġeometrika ta' duvelisib hija ta' 4.7 sigħat (57%) matul il-perjodu ta' wara d-doża ta' 0-8 sigħat.

Eskrezzjoni

Wara doża orali waħda ta' 25 mg ta' duvelisib radjutikkettat, 79 % tar-radjuattività kienet eliminata fl-ippurgar (11% mhux mibdula) u 14 % giet eliminata fl-awrina (1% mhux mibdula). Din id-*data* giet determinata f'individwi b'saħħithom.

Studji *in vitro* dwar l-interazzjoni mediċinali

Duvelisib huwa substrat tal-glikoproteina P (P-gp) u tal-proteina reżistenti għall-kanċer tas-sider (BCRP). Duvelisib jiġi assorbit hafna wara doża orali u għaldaqstant mhu mistenni ebda effett klinikament rilevanti tal-inibituri ta' P-gp u BCRP.

Studji *in vitro* kkombinati ma' *data* Farmakokinetika (PK) *in vivo* fil-bniedem ssuġġerew li interazzjonijiet mediċinali klinikament rilevanti ta' duvelisib u l-metabolit ewlieni tiegħu IPI-656 ma' substrati ta' OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, jew P-gp mhum iex

probabbli. Għaldaqstant, studji ta' interazzjoni ma' Pgp, BCRP u CYP2C8 mhumiex meqjusa neċessarji.

Kemm duvelisib kif ukoll IPI-656 ġew stabbiliti bħala inibituri diretti ta' CYP2C8 u CYP3A4 kif ukoll inibituri dipendenti fuq il-metaboliżmu ta' CYP3A4 (Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.5). Is-simulazzjonijiet indikaw li b'dożi supratherapewtiċi duvelisib jista' jkun inibitur ħafif ta' CYP2C8, li huwa meqjus improbabbli li jwassal għal interazzjonijiet klinikament rilevanti.

Popolazzjonijiet speċjali

L-età (18 sa 90 sena), is-sess, ir-razza, l-indeboliment tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina 23 sa 80 mL/min), l-indeboliment tal-fwied (Child Pugh Klassi A, B, u C) u l-piż tal-ġisem (40 sa 154 kg) ma kellhom ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment ta' duvelisib.

Il-farmakokinetika ta' duvelisib kienet varjabbli ħafna f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat u sever. L-AUC_{0-∞} ta' duvelisib medju u ġeometriku f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat u sever kien aktar baxx (fi 20%) meta mqabbel mal-esponiment osservat f'individwi b'saħħithom u kien 89 %, 94 %, u 81 % tal-esponiment osservat f'individwi b'saħħithom u mhuwiex meqjus bħala klinikament sinifikanti. L-esponimenti f'individwi b'indeboliment moderat u sever kienu varjabbli ħafna (CV% 46 – 67%) u dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għall-avvenimenti avversi (ara sezzjoni 4.4).

L-esponimenti miksuba f'pazjenti bil-kanċer kienu madwar darbtejn oghla mill-esponimenti osservati f'individwi b'saħħithom.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti fil-firien u x-xadini cynomolgus, l-effetti avversi kienu relatati prinċipalment mal-farmakoloġija esagerata mistennija, inklużi effetti avversi fuq it-tessuti tal-limfojdi, il-parametri tal-mudullun u tal-ematoloġija f'esponimenti ta' duvelisib liberu bi 8 sa 16-il darba, li jikkorrispondu għal duvelisib totali bi 2 sa 11-il darba tad-Doża Massima Rakkomandata fil-Bniedem (MRHD) ta' 25 mg BID fil-bniedem. Duvelisib ma kkawżax ħsara ġenetika f'assaġġi *in vitro* jew *in vivo*.

Fi studji dwar l-individwazzjoni tad-doża u studji pivotali dwar tossiċità għall-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu fil-firien u l-fniek, duvelisib (frazzjoni libera) induċa tossiċità għall-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu biss f'margini tal-esponiment fil-plażma liberi ta' >25 darba ta' 25 mg BID fil-bniedem (MRHD), li tikkorrispondi għal 4 sa 5 darbiet il-konċentrazzjonijiet totali fil-plażma.

Ma sarux studji dwar il-fertilità b'duvelisib. Sejbiet istoloġiċi fil-firien irġiel u nisa kienu osservati fl-istudji ta' effett tossiku minn dożi ripetuti u kienu jinkludu testikoli (atrofija epiteljali seminiferuża, tnaqqis fil-piż, testikoli rotob), u epididimi (daqs żgħir, oligo/aspermja) fl-irġiel u fl-ovarji (tnaqqis fil-piż) u utru (atrofija) fin-nisa.

Ma sarux studji dwar il-karċinogeniċità b'duvelisib.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-kontenut tal-kapsula

Colloidal silicon dioxide

Crospovidone

Magnesium stearate

Microcrystalline cellulose

Qoxra tal-kapsula

Gelatina
Titanium dioxide (E 171)
Iron oxide aħmar (E 172)

Linka sewda għall-istampar
Shellac glaze
Iron oxide iswed (E 172)
Propylene glycol
Ammonium hydroxide

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Copiktra 15 mg kapsuli ibsin

5 snin

Copiktra 25 mg kapsuli ibsin

5 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f'temperatura taħt 30°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Copiktra 15 mg kapsuli ibsin

Folji tal-PVC-PE-PCTFE / Aluminju reżistenti għat-tfal.
Daqs tal-pakkett: Kartuna ta' 28 jum li fiha 56 kapsula (2 folji bi 28 kapsula kull waħda).

Copiktra 25 mg kapsuli ibsin

Folji tal-PVC-PE-PCTFE / Aluminju reżistenti għat-tfal.
Daqs tal-pakkett: Kartuna ta' 28 jum li fiha 56 kapsula (2 folji bi 28 kapsuli kull waħda).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1542/001

EU/1/21/1542/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Mejju 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Millmount Healthcare Limited (tinnegozja bħala PCI Pharma Services)
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Copiktra 15 mg kapsuli ibsin
duvelisib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 15 mg duvelisib (bħala monoidrat)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 kapsula iebsa (2 folji ta' 28 kapsula kull waħda)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f'temperatura taħt 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1542/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Copiktra 15 mg kapsuli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA LI FIHA L-FOLJA
KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Copiktra 15 mg kapsuli ibsin
duvelisib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 15 mg duvelisib (bħala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

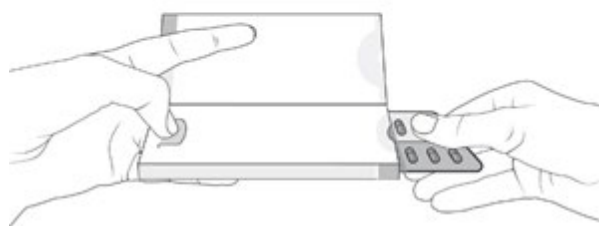
4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

1. Aghfas u zomm hawn



STRUZZJONIJIET TA' FTUĦ

1. Aghfas il-buttuna bil-mod bid-difer tal-ewwel suba' u zommha magħfusa.
2. Ohroġ il-kard tal-medikazzjoni.
3. Fittex il-pillola korretta ta' kuljum fuq il-kard tal-folja, ohroġ il-pillola 'l barra u hudha.
4. Biex taghlaq, ressaq il-kard tal-folja lura fil-pakkett.

2. Ohroġ 'il barra hawn

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA
--

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen f' temperatura taħt 30°C.

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/21/1542/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Copiktra 15 mg kapsuli ibsin
duvelisib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Secura Bio Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Copiktra 25 mg kapsuli ibsin
duvelisib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 25 mg duvelisib (bħala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 kapsula iebsa (2 folji ta' 28 kapsula kull waħda)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f'temperatura taħt 30 C. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1542/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Copiktra 25 mg kapsuli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA LI FIHA L-FOLJA
KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Copiktra 25 mg kapsuli ibsin
duvelisib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 25 mg duvelisib (bħala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

1. Aghfas u zomm hawn



STRUZZJONIJIET TA' FTUĦ

1. Aghfas il-buttuna bil-mod bid-difer tal-ewwel suba' u zommha maghfusa.
2. Ohroġ il-kard tal-medikazzjoni.
3. Fittex il-pillola korretta ta' kuljum fuq l-iskeda tal-folja, ohroġ il-pillola 'l barra u hudha.
4. Biex tagħlaq, ressaq il-kard tal-folja lura fil-pakkett.

2. Ohroġ 'il barra hawn

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f'temperatura taħt 30 C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1542/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Copiktra 25 mg kapsuli ibsin
duvelisib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Secura Bio Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT<, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Copiktra 15 mg kapsuli ibsin

Copiktra 25 mg kapsuli ibsin
duvelisib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tkun taf kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Copiktra u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Copiktra
3. Kif għandek tiehu Copiktra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Copiktra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Copiktra u għalxiex jintuża

Copiktra huwa mediċina kontra l-kanċer li fiha s-sustanza attiva duvelisib. Dan jaħdem billi jimblokka l-effetti tal-enzimi meħtieġa għat-tkabbir u s-sopravivenza tal-limfoċiti B (tip ta' ċelluli bojod tad-dem). Dawn l-enzimi huma attivi żżejjed f'ċerti ċelluli bojod tad-dem kanċerużi u billi jimblokkahom Copiktra jistgħu joqtol u jnaqqas in-numru ta' limfoċiti B kanċerużi.

Copiktra jintuża għat-trattament ta' kanċers ta' limfoċiti B imsejha

- lewkimja linfoċitika kronika (jew limfoma linfoċitika żgħira)
- lewkimja follikulari.

F'dan il-mard, il-limfoċiti B jimmultiplikaw malajr wisq u jgħixu fit-tul wisq, u għalhekk hemm wisq minnhom fid-dem jew fil-limfonodi. Copiktra jintuża meta l-pazjenti jkun naghataw mill-inqas 2 terapiji oħra qabel li ma ħadmux jew li ma baqghux jaħdmu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Copiktra

Tihux Copiktra

- jekk inti allergiku għal duvelisib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Copiktra.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Copiktra,

- jekk għandek infezzjoni. Din għandha tiġi ttrattata qabel ma tibda tiehu Copiktra.

- jekk għandek problemi intestinali
- jekk għandek problemi fil-pulmun jew fit-teħid tan-nifs

Infezzjonijiet

L-infezzjonijiet huma komuni waqt it-trattament b’Copiktra, u jistgħu jkunu serji u jistgħu jwasslu għall-mewt. Għid lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok deni, tertir tal-bard, jew sinjali oħra ta’ infezzjoni waqt it-trattament b’Copiktra. It-tabib tiegħek jista’ jordnalek medicina oħra waqt li tkun qed tieħu Copiktra, biex tevita ċerti tipi ta’ infezzjonijiet.

Dijarea jew infjammazzjoni tal-imsaren tiegħek

Dijarea jew infjammazzjoni tal-imsaren tiegħek (kolite) hija komuni waqt it-trattament b’Copiktra, u tista’ tkun serja u tista’ twassal għal mewt. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih jekk ikollok xi dijarea ġdida jew li tmur għall-agħar, tgħaddi l-mukus jew id-demm meta tmur it-tojlit, jew jekk ikollok uġiġ addominali (fin-naħa tal-istonku). It-tabib jew l-ispizjar tiegħek għandu jordnalek medicina li tgħin lid-dijarea tiegħek u jiċċekkjak tal-inqas kull ġimgħa. Jekk id-dijarea tiegħek tkun severa jew il-medicini kontra d-dijarea ma jaħdmux, jista’ jkollok bżonn trattament b’medicina sterojde.

Reazzjonijiet tal-ġilda

Copiktra jista’ jikkawża raxx u reazzjonijiet oħra tal-ġilda li jistgħu jkunu serji u li jistgħu jwasslu għal mewt. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih jekk ikollok raxx tal-ġilda ġdid jew li jmur għall-agħar, jew reazzjonijiet oħra tal-ġilda waqt it-trattament b’Copiktra, inkluż:

- selhiet jew ulċeri li jikkawżaw l-uġiġ fuq il-ġilda, ix-xufftejn, jew f’haqek
- raxx sever b’infafet jew tqaxxir tal-ġilda
- raxx bil-ħakk
- raxx bid-deni

It-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn jordnalek medicini, inkluż medicina sterojde, biex jitrattaw ir-raxx tal-ġilda jew reazzjonijiet tal-ġilda oħra.

Infjammazzjoni tal-pulmun

Copiktra jista’ jikkawża infjammazzjoni tal-pulmun tiegħek li tista’ tkun serja u tista’ twassal għall-mewt. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih jekk ikollok sogħla ġdida jew li tmur għall-agħar jew diffikultà fit-teħid tan-nifs. It-tabib tiegħek jista’ jagħmel testijiet biex jiċċekkja l-pulmun tiegħek jekk għandek problemi biex tieħu n-nifs. It-tabib tiegħek jista’ jitrattak b’medicina sterojde jekk tiżviluppa infjammazzjoni tal-pulmun li ma tkunx dovuta għal infezzjoni.

Żieda fl-enzimi tal-fwied

Copiktra jista’ jikkawża anormalitajiet fit-testijiet tad-demm għall-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek se jiċċekkja għal problemi fil-fwied waqt it-trattament tiegħek b’Copiktra. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi sintomi ta’ problemi fil-fwied, inkluż sfuriya tal-ġilda tiegħek jew tal-abjad ta’ għajnejk (suffejra), uġiġ addominali, tbengiġ jew fsada aktar malajr min-normal.

Għadd tad-demm

Jista’ jseħh għadd baxx ta’ ċelluli bojod tad-demm (newtopenija) u tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija jew nuqqas ta’ demm) f’pazjenti ttrattati b’Copiktra. It-tnejn jistgħu jkunu serji. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-għadd tad-demm tiegħek regolarment. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok id-deni jew xi sinjali ta’ infezzjoni, jekk thossok għajjien jew stordut, jew jekk ikollok uġiġ ta’ ras.

Jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji serji ta’ hawn fuq matul it-trattament b’Copiktra, it-tabib tiegħek jista’ jwaqqaf it-trattament tiegħek temporanjament, jibdillek id-doża ta’ Copiktra, jew iwaqqaf kompletament it-trattament tiegħek b’Copiktra.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal u adolexxenti taħt l-età ta’ 18-il sena peress li ma gietx studjata f’dan il-grupp ta’ età.

Mediċini ohra u Copiktra

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra. Dan minhabba li Copiktra jista' jaffettwa l-mod ta' kif jaħdmu xi mediċini ohra u xi mediċini ohra jistgħu jaffettwaw il-mod kif Copiktra jaħdem.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- **alfentanil, fentanyl, methadone, buprenorphine/naloxone**, mediċini użati għas-solliev mill-uġiġħ
- **alfuzosin**, mediċina użata biex tittratta prostata mkabbra
- **amiodarone, bepridil, disopyramide, lidocaine, quinidine**, mediċini użati biex jittrattaw problemi tal-qalb
- **amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil**, mediċini użati biex jittrattaw pressjoni għolja tad-demem u problemi tal-qalb
- **amprenavir, atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir**, mediċini użati fit-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV
- **aprepitant**, mediċina użata biex tipprevjeni r-rimettar
- **boceprevir, telaprevir**, mediċini użati biex jittrattaw l-epatite Ċ
- **bosentan**, mediċina użata biex tittratta ipertensjoni pulmonari, marda tal-pulmun li tagħmel it-tehid tan-nifs diffiċli
- **budesonide, fluticasone**, mediċini sterojdi użati biex jittrattaw il-hayfever u l-ażma, u **salmeterol**, użata biex tittratta l-ażma
- **buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, mediċini użati biex jittrattaw disturbi fis-sistema nervuża
- **carbamazepine, mephenytoin, phenytoin**, mediċini użati biex jipprevjenu l-aċċessjonijiet
- **ciclosporin, sirolimus, tacrolimus**, mediċini użati biex jipprevjenu r-rifjut ta' organu wara trapjant
- **ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, nafcillin, telithromycin**, mediċini użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi
- **cisapride**, mediċina użata biex itaffi ċerti problemi fl-istonku
- **colchicine**, mediċina użata biex tittratta l-gotta
- **conivaptan**, mediċina biex tittratta problemi tal-qalb
- **dabigatran, warfarin**, mediċini użati biex jipprevjenu l-emboli tad-demem
- **dasatinib, imatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastine, vincristine**, mediċini użati biex jittrattaw il-kanċer
- **dihydroergotamine, ergotamine**, mediċini użati biex jittrattaw l-emigranja
- **fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole**, mediċini użati biex jittrattaw infezzjonijiet fungali
- **midazolam, triazolam**, meta meħuda mill-ħalq biex jgħinuk torqod jew itaffu l-ansjetà
- **modafinil**, mediċina użata biex tittratta ħedla eċċessiva
- **kontraċettivi ormonali orali jew impjantati**, użati biex jipprevjenu t-tqala
- **pimozide**, mediċina użata biex tittratta ħsibijiet jew sensazzjonijiet mhux normali
- **quetiapine**, mediċina użata biex tittratta skizofrenija, disturb bipolari u disturb dipressiv kbir
- **rifabutin, rifampicin**, mediċini użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi inkluża t-tuberkulożi
- **sildenafil, tadalafil**, mediċini użati biex jittrattaw l-impotenza u ipertensjoni pulmonari, marda tal-pulmun li tagħmel it-tehid tan-nifs diffiċli
- **mediċini "statini" bħal atorvastatin, lovastatin, simvastatin**, użati biex inaqqsu l-kolesterol
- **St. John's wort (*Hypericum perforatum*)**, rimedju magħmul mill-ħxejjex li jintuża għad-dipressjoni u l-ansjetà
- **trazodone**, mediċina użata biex tittratta d-dipressjoni

Copiktra ma' ikel u xorb

Evita li tixrob il-meraq tal-grejpfrut. Il-meraq tal-grejpfrut jista' jaffettwa l-mod ta' kif jahdem Copiktra.

Tqala

Jekk inti tqila, tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina. Għandu jsir test tat-tqala qabel ma jittiehed Copiktra.

L-użu ta' Copiktra għandu jiġi evitat waqt it-tqala.

Jekk toħroġ tqila waqt it-trattament b'Copiktra, għid lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.

Treddigh

Mhuwix magħruf jekk Copiktra jgħaddix fil-halib tas-sider. Treddax waqt it-trattament b'Copiktra u għal tal-inqas xahar wara l-aħħar doża.

Kontraċezzjoni

Uża kontraċezzjoni effettiva, li tinkludi żewġ forom ta' kontraċezzjoni affidabbli, waqt it-trattament u għal mill-inqas xahar wara li tirċievi l-aħħar doża ta' Copiktra.

Pilloli kontraċettivi

Mhux magħruf jekk Copiktra jnaqqasx l-effikaċja tal-pillola kontraċettiva. Jekk qed tieħu l-pillola kontraċettiva waqt li tkun qed tiġi trattata b'Copiktra jehtieg li tuża wkoll metodu ta' kontraċezzjoni barriera (bhal kondoms). Staqsij lit-tabib tiegħek għal parir.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhuwix probabbli li Copiktra jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

3. Kif għandek tieħu Copiktra

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata ta' Copiktra hija ta' 25 mg li tittiehed mill-halq darbtejn kuljum. Madankollu, it-tabib tiegħek jista' jibdillek id-doża ta' Copiktra jew jgħidlek tieqaf tieħu Copiktra jekk ikollok effetti sekondarji partikolari. Tibdilx id-doża tiegħek jew tieqaf tieħu Copiktra minghajr ma l-ewwel titkellem lit-tabib tiegħek.

Ibla' l-kapsuli ta' Copiktra shah.

Tiftahx, taqsamx, jew tomghodx il-kapsuli. Tista' tieħu Copiktra mal-ikel jew bejn l-ikliet. Għid lit-tabib tiegħek jew lil min jieħu hsiebek jekk għandek problemi biex tibla' dawn il-kapsuli.

Jekk tieħu Copiktra aktar milli suppost

Jekk tieħu wisq Copiktra, ċempel lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek minnufih jew mur fl-eqreb dipartiment tal-emergenza tal-isptar. Hu l-medicina u dan il-fuljett miegħek sabiex tkun tista' tiddeskrivi faċilment dak li ħadt.

Jekk tinsa tieħu Copiktra

Oqgħod attent li ma taqbiżx doża ta' Copiktra. Jekk taqbez doża ta' Copiktra b'inqas minn 6 sigħat, hu d-doża maqbuża minnufih u mbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu tiegħek. Jekk taqbez doża b'aktar minn 6 sigħat, stenna u hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu tiegħek. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kapsula li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Copiktra

Tiqafx tieħu din il-medicina sakemm ma jkunx it-tabib tiegħek li jgħidlek biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji.

Fittex għajnuna medika immedjatement jekk ikollok xi wahda minn dawn li ġejjin:

- Deni, tertir ta' bard, jew sinjali oħra ta' infezzjoni
- Dijarea ġdida jew li tmur għall-agħar, ippurgar b'mukus jew demm, jew uġiġ addominali (fin-naħa tal-istonku) sever
- Raxx tal-ġilda ġdid jew li qed imur għall-agħar, jew reazzjonijiet oħra tal-ġilda inkluż
 - selhiet jew ulċeri li jikkawżaw l-uġiġ fuq il-ġilda, ix-xufftejn, jew f'halqek
 - raxx sever b'infafet jew tqaxxir tal-ġilda
 - raxx bil-hakk u/jew deni
- Sogħla ġdida jew li tmur għall-agħar jew diffikultà fit-tehid tan-nifs

Effetti sekondarji oħra

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- Infezzjonijiet tan-naħa ta' fuq u ta' isfel tal-apparat respiratorju, infezzjoni fil-pulmun (pulmonite)
- Tnaqqis f'xi ċelluli bojod tad-demm (newtopenija)
- Tnaqqis fiċ-ċelluli homor tad-demm (anemija)
- Tnaqqis fiċ-ċelluli fid-demm li jgħinu sabiex id-demm jagħqad (tromboċitopenija)
- Tnaqqis fl-aptit
- Uġiġ ta' ras
- Qtuġ ta' nifs (dispnea)
- Sogħla
- Infjammazzjoni tal-imsaren (kolite), dijarea (ippurgar maħlul jew artab), rimettar, dardir, uġiġ fl-istonku
- Diffikultà biex tgħaddi l-ippurgar (stitikezza)
- Raxx tal-ġilda xi drabi b'infafet
- Uġiġ fil-muskoli, fl-għadam (uġiġ muskoloskeletal) u fil-ġogi (artralġja)
- Deni
- Thossok għajjen jew dgħajjed
- Żieda fil-livell ta' proteina speċifika fid-demm li tkejjel il-funzjoni tal-frixa
- Żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied osservata fit-testijiet tad-demm

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- L-infezzjoni tista' tinfirex għall-organi vitali li tikkawża biex l-organi ma jaħdmux sew (sepsi)
- Infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite, ikkaratterizzata minn sogħla u diffikultà fit-tehid tan-nifs)

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- Tqaxxir sever u possibbilment fatali tal-ġilda (nekrolizi epidermali tossika, sindrome ta' Stevens-Johnson, raxx bil-mediċina b'żieda fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm (eosinofilja) u sintomi li jaffettwaw lill-ġisem kollu)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-**

sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tigi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Copiktra

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen f' temperatura taħt 30°C.

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Copiktra

- Is-sustanza attiva hi duvelisib. Kull kapsula iebsa fiha 15 mg jew 25 mg duvelisib (bħala monidrat).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Kontenut tal-kapsula: colloidal silicon dioxide, crospovidone, magnesium stearate, microcrystalline cellulose.
Qoxra tal-kapsula: gelatina, titanium dioxide (E 171), iron oxide aħmar (E 172).
Linka sewda għall-istampar: shellac glaze, iron oxide iswed (E 172), propylene glycol, ammonium hydroxide.

Kif jidher Copiktra u l-kontenut tal-pakkett

Copiktra 15 mg kapsuli ibsin

- Kapsula roża opaka b'“duv 15 mg” stampata fuq il-korp b'linka sewda.
- Daqs tal-pakkett: Kartuna ta' 28 jum li fiha 56 kapsula (2 folji bi 28 kapsula kull waħda).

Copiktra 25 mg kapsuli ibsin

- Kapsula opaka b'korp abjad għal offwajt u b'għatu orangjo b'“duv 25 mg” stampata fuq il-korp b'linka sewda.
- Daqs tal-pakkett: Kartuna ta' 28 jum li fiha 56 kapsula (2 folji bi 28 kapsula kull waħda).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Secura Bio Limited
32 Molesworth Street
Dublin 2
L-Irlanda

Manifattur

Millmount Healthcare Limited (tinnegozja bħala PCI Pharma Services)
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.