

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zydelig 100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' idelalisib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 0.1 mg ta' sunset yellow FCF (E110) (ara sezzjoni 4.4).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola orangjo, b'forma ovali, miksija b'rita b'dimensjonijiet ta' 9.7 mm b'6.0 mm, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u "100" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zydelig huwa indikat f'kombinazzjoni ma' rituximab għat-trattament ta' pazjenti adulti b'lewkimja limfoċitika kronika (CLL - *chronic lymphocytic leukaemia*):

- li jkunu rċevew għallinqas terapija preċedenti waħda (ara sezzjoni 4.4), jew
- bħala trattament tal-ewwel għażla fil-preżenza ta' thassir ta' 17p jew mutazzjoni ta' *TP53* f'pazjenti li ma jkunux eliġibbli għall-ebda terapija oħra (ara sezzjoni 4.4).

Zydelig hu indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari (FL – *follicular lymphoma*) li hija rezistenti għal żewġ linji ta' trattament preċedenti (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Trattament b'Zydelig għandu jsir minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 150 mg idelalisib darbtejn kuljum. It-trattament għandu jitkompla sakemm il-marda tipprogressa jew ikun hemm tossiċità inaċċettabbli.

Jekk il-pazjent jaqbeż doża ta' Zydelig sa 6 sigħat mill-ħin li normalment tittiehed, il-pazjenti għandu jieħu d-doża maqbuża malajr kemm jista' jkun u jkompli bl-iskeda normali tad-dożaġġ. Jekk il-pazjent jaqbeż doża b'aktar minn 6 sigħat, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża u semplicement għandu jkompli bl-iskeda tas-soltu ta' dożaġġ.

Modifikazzjoni tad-doża

Żieda fit-transaminases tal-fwied

It-trattament b'Zydelig għandu jitwaqqaf f'każ ta' żieda fl-aminotransferase ta' Grad 3 jew 4 (alanine aminotransferase [ALT]/aspartate aminotransferase [AST] > 5 x il-limitu ta' fuq tan-normal [ULN - *upper limit of normal*]). Ladarba l-valuri jkunu reġġhu lura għal Grad 1 jew anqas (ALT/AST ≤ 3 x ULN), it-trattament jista' jerga' jinbeda' 100 mg darbtejn kuljum.

Jekk l-avveniment ma jergax isehh, id-doża tista' terġa' tizdied għal 150 mg darbtejn kuljum fid-diskrezzjoni tat-tabib.

Jekk l-avveniment jerga' jsehh, it-trattament b'Zydelig għandu jitwaqqaf sakemm il-valuri jirritornaw għal Grad 1 jew anqas, u wara dan jista' jiġi kkunsidrat li jerga' jinbeda b'100 mg darbtejn kuljum fid-diskrezzjoni tat-tabib (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Dijarea/kolite

It-trattament b'Zydelig għandu jitwaqqaf f'każ ta' dijarea/kolite ta' Grad 3 jew 4. Ladarba d-dijarea/kolite tkun reġgħet lura għal Grad 1 jew anqas, it-trattament jista' jerga' jinbeda b'100 mg darbtejn kuljum. Jekk id-dijarea/kolite ma terġax issehh, id-doża tista' terġa' tizdied għal 150 mg darbtejn kuljum fid-diskrezzjoni tat-tabib (ara sezzjoni 4.8).

Pulmonite

It-trattament b'Zydelig għandu jitwaqqaf f'każ ta' pulmonite ssuspettata. Ladarba l-pulmonite tkun għaddiet u jekk it-trattament mill-ġdid ikun xieraq, bidu mill-ġdid tat-trattament b'100 mg darbtejn kuljum jista' jiġi kkunsidrat. It-trattament b'Zydelig għandu jitwaqqaf b'mod permanenti fil-każ ta' pulmonite sintomatika moderata jew severa jew pulmonite organizzattiva (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Raxx

It-trattament b'Zydelig għandu jitwaqqaf fil-każ ta' raxx ta' Grad 3 jew 4. Ladarba r-raxx ikun reġa' lura għal Grad 1 jew anqas, it-trattament jista' jerga' jinbeda b'100 mg darbtejn kuljum. Jekk ir-raxx ma jergax isehh, id-doża tista' terġa' tizdied għal 150 mg darbtejn kuljum fid-diskrezzjoni tat-tabib (ara sezzjoni 4.8).

Newtropsenja

It-trattament b'Zydelig għandu jitwaqqaf f'pazjenti waqt li l-għadd assolut tan-newtrofili (*absolute neutrophil count*, ANC) jkun taht 500 kull mm^3 . L-ANC għandu jiġi mmonitorjat mill-inqas kull ġimgħa sakemm l-ANC ikun ≥ 500 għal kull mm^3 meta t-trattament ikun jista' jerga' jitkompla f'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).

ANC 1,000 sa < 1,500/mm^3	ANC 500 sa < 1,000/mm^3	ANC < 500/mm^3
Żomm l-istess dożaġġ ta' Zydelig.	Żomm l-istess dożaġġ ta' Zydelig. Immonitorja l-ANC mill-inqas darba f'ġimgħa.	Interrompi d-dożaġġ ta' Zydelig. Immonitorja l-ANC mill-inqas darba f'ġimgħa sa meta jkun hemm $\text{ANC} \geq 500/\text{mm}^3$, imbagħad tkun tista' terġa' tibda Zydelig f'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament speċifiku fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti anzjani (b'età ≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderat, jew sever (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ meta jinbeda trattament b'Zydelig f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat, iżda monitoraġġ intensifikat ta' reazzjonijiet avversi hu rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Hemm *data* insuffiċjenti biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Għalhekk, kawtela hija rakkomandata meta Zydelig jingħata f'din il-popolazzjoni u monitoraġġ intensifikat ta' reazzjonijiet avversi hu rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Zydelig fit-tfal taħt l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Zydelig huwa għal użu orali. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jibilgħu l-pillola sħiħa. Il-pillola miksija b'rita m'għandhiex tintmagħad jew titfarrak. Il-pillola miksija b'rita tista' tittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

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

Infezzjonijiet serji

It-trattament b'Zydelig m'għandux jinbeda f'pazjenti li jkollhom kwalunkwe evidenza ta' infezzjoni sistemika batterjali, fungali, jew virali attwali.

Infezzjonijiet serji u fatali seħħew b'idelalisib, li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi bħal pneumonja *Pneumocystis jirovecii* (PJP) u cytomegalovirus (CMV). Għalhekk, għandha tingħata profilassi għal PJP lill-pazjenti kollha matul il-perjodu kollu tat-trattament b'idelalisib, u għal perjodu ta' xahrejn sa 6 xhur wara li titwaqqaf. It-tul ta' profilassi wara t-trattament għandu jkun ibbażat fuq ġudizzju kliniku u jista' jikkunsidra fatturi ta' riskju tal-pazjent bħal trattament b'kortikosteroidi fl-istess hin u newtrogenija fit-tul (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi respiratorji matul il-perjodu kollu tat-trattament. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw sintomi respiratorji ġodda immedjatament.

Monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju regolari għal infezzjoni b'CMV huwa rakkomandat f'pazjenti b'seroloġija pożittiva għal CMV fil-bidu tat-trattament b'idelalisib jew b'evidenza oħra ta' infezzjoni b'CMV fil-passat. Pazjenti b'viremija b'CMV mingħajr sinjali kliniċi ta' infezzjoni ta' CMV assoċjati magħha għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni. Għall-pazjenti b'evidenza ta' viremija b'CMV u sinjali kliniċi ta' infezzjoni ta' CMV, wieħed għandu jikkunsidra li jinterrompi idelalisib sakemm l-infezzjoni tgħaddi. Jekk il-benefiċċji ta' tkompliġa ta' idelalisib jiġu kkunsidrati li jiżbqu r-riskji, għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ta' terapija preventiva għal CMV.

Każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) kienu rrapportati wara l-użu ta' idelalisib fil-kuntest ta' terapiji immunosoppressivi mogħtija qabel jew fl-istess hin li kienu assoċjati ma' PML. It-tobba għandhom jikkunsidraw PML fid-dijanjosi differenzjali f'pazjenti li jkollhom sinjali jew sintomi newroloġiċi, konjittivi jew komportamentali ġodda jew li jkunu qed jiggravaw. Jekk ikun hemm suspett ta' PML, għandhom jitwettqu evalwazzjonijiet dijanjostiċi xierqa u t-trattament għandu jiġi sospiż sakemm tiġi eskluża PML. Jekk ikun hemm xi dubju, għandhom jiġu kkunsidrati referenza lil newrologu u miżuri dijanjostiċi xierqa għal PML li jinkludu skan ta' MRI preferibbilment b'kuntrast, testijiet tal-fluwidu ċerebrospinali (CSF) għal DNA virali tal-JC u valutazzjonijiet newroloġiċi ripetuti.

Newtrogenija

Newtrogenija li tiżviluppa minhabba t-trattament ta' grad 3 jew 4 (*treatment-emergent Grade 3 or 4 neutropenia*), li tinkludi newtrogenija bid-deni, seħħet f'pazjenti ttrattati b'idelalisib. L-għadd tad-demem għandu jiġi mmonitorjat fil-pazjenti kollha mill-inqas kull ġimagħtejn għall-ewwel 6 xhur

ta' trattament b'idelalisib, u mill-inqas darba f'gimgha fil-pazjenti waqt li l-ANC ikun inqas minn 1,000 kull mm³ (ara sezzjoni 4.2).

Epatossicita

Židiet fl-ALT u l-AST ta' Grad 3 u 4 (> 5 x ULN) kienu osservati fi studji klinici ta' idelalisib. Kien hemm ukoll rapporti ta' ħsara epatoċellulari inkluż falliment epatiku. Židiet fit-transaminases tal-fwied generalment kienu osservati matul l-ewwel 12-il gimgha ta' trattament, u kienu riversibbli hekk kif id-doża twaqqfet (ara sezzjoni 4.2). F'pazjenti li reġġu bdew idelalisib b'doża aktar baxxa, 26% kellhom rikorrenza ta' zieda fl-ALT/AST. It-trattament b'Zydelig għandu jitwaqqaf f'każ ta' zieda fl-ALT/AST ta' Grad 3 jew 4 u l-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata. It-trattament jista' jerga' jinbada b'doża aktar baxxa ladarba l-valuri jkunu rritornaw għal Grad 1 jew anqas (ALT/AST ≤ 3 x ULN).

L-ALT, l-AST, u l-bilirubina totali għandhom jiġu mmonitorjati fil-pazjenti kollha kull gimmagħtejn għall-ewwel 3 xhur ta' trattament, imbagħad kif indikat klinikament. Jekk ikunu osservati židiet ta' Grad 2 jew oġhla fl-ALT u/jew fl-AST, l-ALT, l-AST, u l-bilirubina totali tal-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kull gimgha sakemm il-valuri jergħu jirritornaw għal Grad 1 jew anqas.

Dijarea/kolite

Każijiet ta' kolite severa relatata mal-medicina seħhew relattivament tard (xhur) wara l-bidu tat-terapija, xi kultant b'aggravament mgħaġġel, imma għaddew fi żmien ftit gimghat hekk kif id-doża twaqqfet u bi trattament sintomatiku addizzjonali (eż., anti-infjammatorji bħal budesonide enteriku).

Hemm esperjenza limitata hafna mit-trattament ta' pazjenti bi storja medika ta' mard infjammatorju tal-imsaren.

Pulmonite u pulmonite organizzattiva

Ġew irrappurtati każijiet ta' pulmonite u ta' pulmonite organizzattiva (uħud b'eżitu fatali) b'idelalisib. F'pazjenti b'episodji pulmonari serji, idelalisib għandu jiġi interrott u l-pazjent għandu jiġi evalwat għal etjologija li sservi ta' spjega. Jekk tiġi dijanjostikata pulmonite sintomatika moderata jew severa jew inkella pulmonite organizzattiva, għandu jinbada trattament xieraq u idelalisib irid jitwaqqaf b'mod permanenti.

Reazzjonijiet Severi tal-Ġilda

Sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi epidermali tossika (TEN) u reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS) seħhew b'idelalisib. Każijiet ta' SJS u TEN b'riżultati fatali ġew irrappurtati meta idelalisib inġhata fl-istess hin ma' prodotti medicinali oħrajn assoċjati ma' dawn is-sindromi. Jekk SJS, TEN jew DRESS ikunu ssuspettati, idelalisib għandu jiġi interrott u l-pazjent għandu jiġi evalwat u ttrattat kif xieraq. Jekk tiġi kkonfermata dijanjosi ta' SJS, TEN, jew DRESS, idelalisib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Indutturi ta' CYP3A

L-esponiment għal idelalisib jista' jitnaqqas meta mogħti fl-istess hin ma' indutturi ta' CYP3A bħal rifampicin, phenytoin, St. John's wort (*Hypericum perforatum*), jew carbamazepine. Minhabba li tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' idelalisib fil-plażma jista' jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja, l-ghoti ta' Zydelig flimkien ma' indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Substrati ta' CYP3A

Il-metabolit primarju ta' idelalisib, GS-563117, hu inibitur qawwi ta' CYP3A4. Għaldaqstant, idelalisib għandu l-potenzjal li jinteraġixxi ma' prodotti medicinali li jiġu metabolizzati minn CYP3A, li jista' jwassal għal zieda fil-koncentrazzjonijiet tas-serum tal-prodott l-iehor (ara sezzjoni 4.5). Meta idelalisib jinġhata flimkien ma' prodotti medicinali oħrajn, is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*) għall-prodott l-iehor irid jiġi kkonsultat għar-rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4. Trattament fl-istess hin b'idelalisib b'substrati ta' CYP3A b'reazzjonijiet avversi serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (eż., alfuzosin, amiodarone, cisapride, pimozide, quinidine, ergotamine, dihydroergotamine, quetiapine,

lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam) għandu jiġi evitat u prodotti mediċinali alternattivi li huma anqas sensitivi għall-inibizzjoni ta' CYP3A4 għandhom jintużaw jekk possibbli.

Indeboliment epatiku

Monitoraġġ intensifikat ta' reazzjonijiet avversi hu rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied peress li l-espożizzjoni hi mistennija li tiżdied f'din il-popolazzjoni, b'mod partikulari f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Ebda pazjent b'indeboliment epatiku sever ma ġie inkluz fi studji kliniċi ta' idelalisib. Kawtela hija rakkomandata meta Zydelig jingħata f'din il-popolazzjoni.

Epatite kronika

Idelalisib ma ġie studjat f'pazjenti b'epatite kronika attiva li tinkludi epatite virali. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta Zydelig jingħata f'pazjenti b'epatite attiva.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċettivi effettivi hafna waqt li jkunu qed jieħdu idelalisib u għal xahar wara li jwaqqfu t-trattament (ara sezzjoni 4.6). Nisa li jkunu jużaw kontraċettivi ormonali għandhom iżidu metodu barriera bħala t-tieni forma ta' kontraċezzjoni billi bħalissa mhux magħruf jekk idelalisib jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali.

Eċċipjenti

Zydelig fih is-sustanza koloranti azo sunset yellow FCF (E110), li tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi.

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

Idelalisib huwa metabolizzat primarjament permezz ta' aldehyde oxidase, u fuq livell inqas permezz ta' CYP3A u glucuronidation (UGT1A4). Il-metabolit primarju tiegħu huwa GS-563117, li mhuwiex farmakoloġikament attiv. Idelalisib u GS-563117 huma substrati ta' P-gp u BCRP.

L-effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq il-farmakokinetika ta' idelalisib

Indutturi ta' CYP3A

Studju kliniku dwar l-interazzjoni bejn il-mediċina u mediċini oħra sab li l-għoti ta' doża waħda ta' 150 mg idelalisib flimkien ma' rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A) wassal għal tnaqqis ta' ~75% fl-AUC_{inf} ta' idelalisib. L-għoti ta' Zydelig flimkien ma' indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A bħal rifampicin, phenytoin, St. John's wort jew carbamazepine għandu jiġi evitat għaliex dan jista' jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja (ara sezzjoni 4.4).

Inibituri ta' CYP3A/P-gp

Studju kliniku dwar l-interazzjoni bejn il-mediċina u mediċini oħra sab li l-għoti ta' doża waħda ta' 400 mg idelalisib flimkien ma' 400 mg darba kuljum ketoconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A, P-gp u BCRP) wassal għal żieda ta' 26% fis-C_{max} u żieda ta' 79% fl-AUC_{inf} ta' idelalisib. Ebda aġġustament tad-doża tal-bidu ta' idelalisib ma huwa meqjus neċessarju meta mogħti ma' inibituri ta' CYP3A/P-gp, imma monitoraġġ intensifikat ta' reazzjonijiet avversi hu rakkomandat.

L-effett ta' idelalisib fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħrajn

Substrati ta' CYP3A

Il-metabolit primarju ta' idelalisib, GS-563117, hu inibitur qawwi ta' CYP3A. Studju kliniku dwar l-interazzjoni bejn il-mediċina u mediċini oħra sab li l-għoti ta' idelalisib flimkien ma' midazolam (substrat sensitiv ta' CYP3A) wassal għal żieda ta' ~140% fis-C_{max} u żieda ta' ~440% fl-AUC_{inf} ta' midazolam minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A permezz ta' GS-563117. L-għoti ta' idelalisib flimkien ma' substrati ta' CYP3A jista' jżid l-espożizzjonijiet sistemici tagħhom u jżid jew itawwal l-attività terapewtika u r-reazzjonijiet avversi tagħhom. *In vitro*, l-inibizzjoni ta' CYP3A4 kienet irriversibbli, u r-ritorn għall-attività tal-enzima normali hi għalhekk mistennija li tiehu diversi jiem wara li jitwaqqaf l-għoti ta' idelalisib.

Interazzjonijiet potenzjali bejn idelalisib u prodotti mediċinali mogħtija flimkien li huma substrati ta' CYP3A huma elenkati f' Tabella 1 (żieda hi indikata bhala “↑”). Din il-lista mhijiex kompluta u hi maħsuba biex isservi bhala gwida biss. B' mod ġenerali, l-SmPC għall-prodott l-iehor trid tiġi kkonsultata għar-rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn idelalisib u prodotti mediċinali oħrajn li huma substrati ta' CYP3A

Prodott mediċinali	Effett mistenni ta' idelalisib fuq il-livelli tal-mediċina	Rakkomandazzjoni klinika fuq l-għoti flimkien ma' idelalisib
ANTAGONISTI TA' ALPHA 1-ADRENORECEPTOR		
Alfuzosin	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' alfuzosin.
ANALĠESIĊI		
Fentanyl, alfentanil, methadone, buprenorphine/naloxone	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ b'attenzjoni tar-reazzjonijiet avversi (eż., tnaqqis respiratorju, sedazzjoni) hu rakkomandat.
MEDIĊINI ANTIARRITMIĊI		
Amiodarone, quinidine	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' amiodarone jew quinidine.
Bepidil, disopyramide, lidocaine	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat.
MEDIĊINI KONTRA L-KANĊER		
Inibituri ta' kinase tyrosine bħal dasatinib u nilotinib, kif ukoll vincristine u vinblastine	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ b'attenzjoni tat-tolleranza għal dawn l-mediċini kontra l-kanċer hu rakkomandat.
MEDIĊINI KONTRA T-TAGĦQID TAD-DEMM		
Warfarin	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Hu rakkomandat li l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) jiġi mmonitorjat meta jingħata flimkien u wara t-twaqqif tat-trattament b'idelalisib.
MEDIĊINI KONTRA L-KONVULŻJONIJIET		
Carbamazepine	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Il-livelli tal-mediċini kontra l-konvulżjonijiet għandhom jiġu mmonitorjati.
ANTIDEPRESSANTI		
Trazodone	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Titrazzjoni b'kawtela tad-doża tal-antidepressant u monitoraġġ għar-rispons tal-antidepressant huma rakkomandati.
MEDIĊINI KONTRA L-GOTTA		
Colchicine	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Tnaqqis fid-doża ta' colchicine jista' jkun meħtieġ. Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' colchicine lil pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku.
MEDIĊINI KONTRA L-PRESSJONI GĦOLJA		
Amlodipine, diltiazem, felodipine, nifedipine, nicardipine	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku tal-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi hu rakkomandat.

Prodott mediċinali	Effett mistenni ta' idelalisib fuq il-livelli tal-mediċina	Rakkomandazzjoni klinika fuq l-ghoti flimkien ma' idelalisib
MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET		
Antifungali		
Ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat.
Antimikobatterjali		
Rifabutin	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Żieda fil-monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' rifabutin li jinkludu newtropenija u uveite hu rakkomandat.
Inibituri tal-protease tal-HCV		
Boceprevir, telaprevir	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat.
Antibijotiċi macrolide		
Clarithromycin, telithromycin	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	L-ebda aġġustament fid-doża ta' clarithromycin mhu meħtieġ għal pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi jew b'indeboliment hafif tal-kliwi (tneħhija tal-kreatinina [CrCl] ta' 60-90 mL/min). Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat għal pazjenti b'CrCl ta' < 90 mL/min. Għal pazjenti b'CrCl ta' < 60 mL/min, antibatterjali alternattivi għandhom jiġu kkunsidrati. Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat għal telithromycin.
MEDIĊINI ANTIPSIKOTIĊI/NEUROLETTIĊI		
Quetiapine, pimozide	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' quetiapine jew pimozide. Prodotti mediċinali alternattivi, bħal olanzapine, jistgħu jiġu kkunsidrati.
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI TA' ENDOTHELIN		
Bosentan	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Għandu jkun hemm kawtela u l-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal tossiċità relatata ma' bosentan.
ALKALOJDI TAL-ERGOT		
Ergotamine, dihydroergotamine	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' ergotamine jew dihydroergotamine.
MEDIĊINI TAL-MOVIMENT GASTROINTESTINALI		
Cisapride	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' cisapride.
GLUKOKORTIKOJDI		
Kortikosteroidi li jingibdu man-nifs/nażali: Budesonide, fluticasone	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat.
Budesonide orali	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat għal sinjali/sintomi miżjuda ta' effetti tal-kortikosteroidi.

Prodott mediċinali	Effett mistenni ta' idelalisib fuq il-livelli tal-mediċina	Rakkomandazzjoni klinika fuq l-ghoti flimkien ma' idelalisib
INIBITURI TA' HMG CO-A REDUCTASE		
Lovastatin, simvastatin	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' lovastatin jew simvastatin.
Atorvastatin	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat u doża tal-bidu aktar baxxa ta' atorvastatin tista' tiġi kkunsidrata. Alternattivament, li taqleb għal pravastatin, rosuvastatin, jew pitavastatin jista' jiġi kkunsidrat.
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ terapewtiku hu rakkomandat.
BETAAGONIST LI JINGĪBED MAN-NIFS		
Salmeterol	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	L-ghoti fl-istess ħin ta' salmeterol u idelalisib mhuwiex rakkomandat. Il-kombinazzjoni tista' tirriżulta f'riskju miżjud ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari assoċjati ma' salmeterol, li jinkludu titwil tal-QT, palpitazzjonijiet, u takikardija tas-sinus.
INIBITURI TA' PHOSPHODIESTERASE		
Sildenafil	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Għal pressjoni għolja arterjali pulmonari: Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' sildenafil.
Tadalafil	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Għandu jkun hemm kawtela, li tinkludi konsiderazzjoni ta' tnaqqis fid-doża, meta tadalafil u idelalisib jingħataw flimkien. Għal disfunzjoni erettili:
Sildenafil, tadalafil	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Attenzjoni partikulari għandha tingħata u jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża meta tingħata riċetta għal sildenafil jew tadalafil ma' idelalisib b'monitoraġġ miżjud għal avvenimenti avversi.
SEDATTIVI/MEDIĊINI IPNOTIĊI		
Midazolam (orali), triazolam	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' midazolam (orali) u triazolam.
Bupirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ tal-konċentrazzjoni ta' sedattivi/mediċini ipnotiċi hu rakkomandat u tnaqqis fid-doża jista' jiġi kkunsidrat.

Substrati ta' CYP2C8

In vitro, idelalisib kemm inibixxa kif ukoll induċa CYP2C8, imma mhux magħruf jekk dan jittraduċix għal effett *in vivo* fuq substrati ta' CYP2C8. Il-kawtela hi rakkomandata jekk Zydelig jintuża flimkien ma' mediċini b'indici terapewtiku dejjaq li huma substrati ta' CYP2C8 (paclitaxel).

Substrati ta' enzimi inducibbli (eż., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 u UGT)

In vitro, idelalisib kien induttur ta' diversi enzimi, u riskju għal esponiment imnaqqas u għalhekk effikaċja mnaqqsa ta' substrati ta' enzimi inducibbli bħal CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 u UGT ma jistax jiġi eskluż. Il-kawtela hi rakkomandata jekk Zydelig jintuża flimkien ma' mediċini b'indici terapewtiku dejjaq li huma substrati ta' dawn l-enzimi (warfarin, phenytoin, S-mephenytoin).

Substrati ta' BCRP, OATP1B1, OATP1B3 u P-gp

L-ghoti flimkien ta' doži multipli ta' idelalisib 150 mg darbtejn kuljum lil individwi b'saħħithom irriżulta f'esponimenti komparabbli għal rosuvastatin (AUC ta' 90% CI: 87, 121) u digoxin (AUC ta' 90% CI: 98, 111), ma jissuġġerixxi l-ebda inibizzjoni klinikament rilevanti ta' BCRP, OATP1B1/1B3 jew P-gp sistematiku minn idelalisib. Riskju għal inibizzjoni ta' P-gp fil-passaġġ gastrointestinali, li jista' jirriżulta f'esponiment miżjud ta' substrati sensitivi għal P-gp intestinali bħal dabigatran etexilate, ma jistax jiġi eskluż.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / kontraċezzjoni

Ibbażat fuq sejbiet fl-animali, idelalisib jista' jikkawża ħsara lill-fetu. In-nisa jridu jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkun qed jieħdu Zydelig, u sa xahar wara li jtemmu t-trattament. Għalhekk, nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċettivi effettivi ħafna waqt li jkun qed jieħdu Zydelig u għal xahar wara li jwaqqfu t-trattament. Bħalissa mhux magħruf jekk idelalisib jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali, u għalhekk nisa li jkun qd jużaw kontraċettivi ormonali għandhom iżidu metodu barriera bħala t-tieni forma ta' kontraċezzjoni.

Tqala

M'hemm *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' idelalisib f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

L-użu ta' Zydelig mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk idelalisib u l-metaboliti jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Zydelig.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli fuq il-bniedem dwar l-effett ta' idelalisib fuq il-fertilità. Studji fuq l-animali jindikaw il-potenzjal għal effetti ta' ħsara ta' idelalisib fuq il-fertilità u fuq l-iżvilupp tal-fetu (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Zydelig m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-valutazzjoni ta' reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq żewġ studji (studju 312-0116 u studju 312-0119) ta' Fażi 3 u sitt studji ta' Fażi 1 u 2. Studju 312-0116 kien studju randomised, double-blind u kkontrollat bi placebo li fih 110 individwu b'CLL ittrattati fil-passat irċevew idelalisib + rituximab. Flimkien ma' dan, 86 individwu minn dan l-istudju li kienu randomised biex jirċievu placebo + rituximab, komplew biex jirċievu idelalisib bħala sustanza unika fi studju ta' estensjoni (studju 312-0117). Studju 312-0119 kien studju randomised, ikkontrollat, open-label, li fih 173 individwu b'CLL ittrattati fil-passat, irċevew idelalisib + ofatumumab. L-istudji ta' Fażi 1 u 2 evalwaw is-sigurtà ta' idelalisib f'total ta' 536 individwu b'tumuri malinni ematoloġiċi, fosthom 400 individwu li rċevew idelalisib (kwalunkwe doża) bħala sustanza unika u 136 individwu li rċevew idelalisib f'kombinazzjoni ma' antikorp monoklonali anti-CD20 (rituximab jew ofatumumab).

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati b'idelalisib waħdu jew f'kombinazzjoni ma' antikorpi monoklonali anti-CD20 (rituximab jew ofatumumab) huma pprovduti fil-qosor f'Tabella 2. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: 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 $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati fi studji kliniċi f'individwi b'tumuri malinni ematoloġiċi li kienu qed jirċievu idelalisib u wara t-tqegħid fis-suq

Reazzjoni	Kwalunkwe Grad	Grad ≥ 3
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		
Infezzjonijiet (inkluż pulmonite kkawżata minn <i>Pneumocystis jirovecii</i> u CMV)*	Komuni ħafna	Komuni ħafna
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>		
Newtropenija	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Limfoċitożi**	Komuni ħafna	Komuni ħafna
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>		
Pulmonite	Komuni	Komuni
Pulmonite organizzattiva****	Mhux komuni	Mhux komuni
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>		
Dijarea/kolite	Komuni ħafna	Komuni ħafna
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>		
Żieda fit-transaminase	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Ħsara epatoċellulari	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>		
Raxx***	Komuni ħafna	Komuni
Sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi epidermali tossika****	Rari	Rari
Reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS)****	Mhux magħruf	Mhux magħruf
<i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>		
Deni	Komuni ħafna	Komuni
<i>Investigazzjonijiet</i>		
Żieda ta' triglycerides	Komuni ħafna	Komuni

* Komposti minn infezzjonijiet opportunistiċi kif ukoll infezzjonijiet ikkawżati minn batterji u viruses bħal pulmonite, bronkite, u sepsi.

** Il-limfoċitożi kkawżata minn idelalisib m'għandhiex titqies bħala marda progressiva fin-nuqqas ta' sejbiet kliniċi oħra (ara sezzjoni 5.1).

*** Jinkludi t-termini preferuti dermatite bil-qxur ġeneralizzata, reazzjoni avversa fil-ġilda kkawżata mill-medicina, raxx, raxx eritematiku, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx pruritiku, raxx bil-ponot, raxx bl-inafjet, nuffata, qoxra fuq ġilda infjammata, u raxx bil-qxur.

**** Osservati fid-*data* ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.4)

B'mod globali kienu osservati frekwenzi ogħla ta' infezzjonijiet, inklużi infezzjonijiet ta' Grad 3 u 4, fil-partijiet tal-istudju dwar idelalisib meta mqabbla mal-partijiet tal-istudju tal-kontroll tal-istudji kliniċi ta' idelalisib. Dawk osservati bl-aktar mod frekwenti kienu infezzjonijiet fis-sistema respiratorja u avvenimenti settiċi. F'hafna każijiet, il-patoġenu ma kienx identifikat; madankollu, kemm patoġeni konvenzjonali kif ukoll opportunistiċi, inkluż PJP u CMV, kienu fost dawk identifikati. Kważi l-infezzjonijiet kollha ta' PJP, inklużi każijiet fatali, sehhew fl-assenza ta' profilassi ta' PJP. Kien hemm każijiet ta' PJP wara li twaqqaf it-trattament b'idelalisib.

Raxx

Ir-raxx kien ġeneralment hafif għal moderat u wassal għal twaqqif tat-trattament fi 2.1% tal-individwi. Fi studji 312-0116/0117 u 312-0119, raxx (irrapportat bħala dermatite bil-qxur ġeneralizzata, reazzjoni avversa fil-ġilda kkawżata mill-medicina, raxx, raxx eritematiku, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx pruritiku, raxx bil-ponot, raxx bl-inafjet, nuffata u qoxra fuq ġilda infjammata) sehh f'31.1% tal-individwi li rċiew idelalisib + antikorp monoklonali anti-CD20 (rituximab jew ofatumumab) u 8.2% li rċiew antikorp monoklonali anti-CD20 biss (rituximab jew ofatumumab). Minn dawn, 5.7% li rċiew idelalisib + antikorp monoklonali anti-CD20 (rituximab jew ofatumumab) u 1.5% li rċiew antikorp monoklonali anti-CD20 biss (rituximab jew ofatumumab) kellhom raxx ta' Grad 3, u ebda individwu ma kellu reazzjoni avversa ta' Grad 4. Normalment, ir-raxx għadda bit-trattament (eż. steroidi topiċi u/jew orali, diphenhydramine) u hekk kif id-doża twaqqfet għal każijiet severi (ara sezzjoni 5.3, fototossicità).

Reazzjonijiet Severi tal-Ġilda (ara sezzjoni 4.4)

Każijiet ta' SJS, TEN u DRESS sehhew meta idelalisib ingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn assoċjati ma' dawn is-sindromi (bendamustine, rituximab, allopurinol, amoxicillin, u sulfamethoxazole/trimethoprim). SJS jew TEN sehhew fi żmien xahar mill-kombinazzjoni mediċinali u kkawżaw riżultati fatali.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossicità (ara sezzjoni 4.8). Trattament ta' doża eċċessiva b'Zydelig jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' appoġġ inkluż monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll osservazzjoni tal-istatus kliniku tal-pazjent.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħrajn,
Kodiċi ATC: **L01EM01**

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Idelalisib jinibixxi l-phosphatidylinositol 3-kinase p110δ (PI3Kδ), li huwa iperattiv f'tumuri malinni tač-ċellula B u huwa importanti hafna għal bosta passaġġi ta' sinjalazzjoni li jikkawżaw proliferazzjoni, sopravivenza, *homing*, u żamma ta' ċelluli malinni fit-tessuti limfatiċi u l-mudullun. Idelalisib huwa inibitur selettiv ta' adenosine-5'-triphosphate (ATP) li jintrabat mad-dominju katalitiku ta' PI3Kδ, li jwassal għall-inibizzjoni tal-fosforilazzjoni ta' phosphatidylinositol, messagġier sekondarju tal-lipidi importanti, u l-prevenzjoni ta' fosforilazzjoni ta' Akt (proteina kinase B).

Idelalisib jinduċi apoptozi u jinibixxi l-proliferazzjoni flinji ta' ċelluli derivati minn ċelluli B malinni u f'ċelluli primarji tat-tumur. Permezz tal-inibizzjoni ta' sinjalazzjoni tar-riċetturi chemokine CXCR4 u CXCR5 indotta minn chemokines CXCL12 u CXCL13, rispettivament, idelalisib jinibixxi *homing* u żamma ta' ċelluli B malinni fil-mikro-ambjent tat-tumur inklużi t-tessuti limfatiċi u l-mudullun.

L-ebda spjegazzjonijiet mekkanistiċi għall-iżvilupp tar-reżistenza għat-trattament b'idelalisib ma ġew identifikati mill-istudji kliniċi. M'hemmx investigazzjoni addizzjonali pplanata dwar dan is-sugġett fl-istudji kurrenti dwar ċelluli B malinni.

Effetti farmakodinamiċi

Elettrokardjografici

L-effett ta' idelalisib (150 mg u 400 mg) fuq l-intervall QT/QTc kien evalwat fi studju crossover ikkontrollat bi placebo u b'mod pożittiv (moxifloxacin 400 mg) fuq 40 individwu f'saħħithom. F'doża li hija 2.7 drabi d-doża massima rakkomandata, idelalisib ma tawwalx l-intervall QT/QTc (jigifieri, < 10 ms).

Limfoċitozi

Mal-bidu ta' idelalisib, kienet osservata zieda temporanja fl-għadd tal-limfoċiti (jigifieri, zieda ta' ≥ 50% mil-linja bażi u 'l fuq mill-għadd assolut tal-limfoċiti ta' 5,000/mcL). Din isseħh f'madwar żewġ terzi tal-pazjenti b'CLL ittrattati b'monoterapija ta' idelalisib u fi kwart tal-pazjenti b'CLL ittrattati b'terapija kombinata ta' idelalisib. Il-bidu ta' limfoċitozi iżolata jseħh tipikament matul l-ewwel ġimagħtejn ta' terapija b'idelalisib u hafna drabi huwa assoċjat ma' tnaqqis tal-limfadenopatija. Din il-limfoċitozi osservata hija effett farmakodinamiku u m'għandhiex titqies bħala marda progressiva fin-nuqqas ta' sejbiet kliniċi oħra.

Effikaċja klinika f'lewkimja limfoċitika kronika

Idelalisib f'kombinazzjoni ma' rituximab

L-Istudju 312-0116 kien studju randomised, double-blind u kkontrollat bi placebo ta' Fażi 3 fuq 220 individwu b'CLL ittrattati fil-passat li kienu jeħtieġu trattament iżda ma kinux meqjusa addattati għal kimoterapija ċitotossika. L-individwi kienu randomised 1:1 biex jirċievu 8 ċikli ta' rituximab (l-ewwel ċiklu f'375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem [BSA - *body surface area*], ċikli sussegwenti f'500 mg/m² BSA) f'kombinazzjoni ma' placebo orali darbtejn kuljum jew ma' idelalisib 150 mg meħud darbtejn kuljum sakemm il-marda pprogressat jew kien hemm tossiċità inaċċettabbli.

L-età medjana kienet ta' 71 sena (firxa: 47 sa 92) b'78.2% tal-individwi li kellhom aktar minn 65 sena; 65.5% kienu rġiel, u 90.0% kienu bojod; 64.1% kellhom stadju Rai ta' III jew IV, u 55.9% kellhom Binet Stadju C. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kellhom fatturi pronostiċi ċitogeniċi avversi: 43.2% kellhom tħassir kromosomali ta' 17p u/jew mutazzjoni fil-proteina 53 tat-tumur (*TP53 - tumour protein 53*), u 83.6% kellhom ġeni mingħajr mutazzjoni għar-reġjun varjabbli tal-katina tqila tal-immunoglobulina (*IGHV - immunoglobulin heavy chain variable region*). Iż-żmien medjan mid-dijanosi ta' CLL sa randomisation kien ta' 8.5 snin. L-individwi kellhom punteġġ ta' Skala Kumulattiva tal-Klassifikazzjoni tal-Marda (CIRS - *Cumulative Illness Rating Scale*) medjan ta' 8. L-għadd medjan ta' terapiji preċedenti kien ta' 3.0. Kwazi l-individwi kollha (95.9%) kienu rċevew antikorpi monoklonali anti-CD20 qabel. Il-punt finali primarju kien sopravivenza mingħajr

progressjoni (PFS - *progression free survival*). Riżultati tal-effikaċja huma murija fil-qosor f'Tabelli 3 u 4. Il-kurva ta' Kaplan-Meier għal PFS hi pprovduta f'Figura 1.

Meta mqabbla ma' rituximab + plaċebo, it-trattament b'idelalisib + rituximab wassal għal titjib statistikament sinifikanti u li jagħmel sens mil-lat kliniku fil-benesseri fiżiku, il-benesseri soċjali, il-benesseri funzjonali, kif ukoll fis-sottoskali speċifiċi għal-lewkimja tal-Evalwazzjoni Funzjonali tal-Kura għall-Kanċer: strumenti tal-Lewkemija (FACT-LEU - *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*), u f'titjib statistikament sinifikanti u li jagħmel sens mil-lat kliniku fl-ansjetà, depressjoni u attivitajiet normali kif imkejla mill-istrument *EuroQoL Five-Dimensions* (EQ-5D).

Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju 312-0116

	Idelalisib + R N = 110	Plaċebo + R N = 110
PFS Medjan (xhur) (95% CI)	19.4 (12.3, NR)	6.5 (4.0, 7.3)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.15 (0.09, 0.24)	
Valur p	< 0.0001	
ORR* n (%) (95% CI)	92 (83.6%) (75.4, 90.0)	17 (15.5%) (9.3, 23.6)
Proporzjon ta' odds (95% CI)	27.76 (13.40, 57.49)	
Valur p	< 0.0001	
LNR** n/N (%) (95% CI)	102/106 (96.2%) (90.6, 99.0)	7/104 (6.7%) (2.7, 13.4)
Proporzjon ta' odds (95% CI)	225.83 (65.56, 777.94)	
Valur p	< 0.0001	
OS[^] Medjan (xhur) (95% CI)	NR (NR, NR)	20.8 (14.8, NR)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.34 (0.19, 0.60)	
Valur p	0.0001	

CI: intervall ta' kunfidenza; R: rituximab; n: l-għadd ta' individwi li rrispondew, N: l-għadd ta' individwi f'kull grupp; NR: ma ntlahaqx. L-analiżi ta' PFS, ir-rata ta' rispons globali (ORR - *overall response rate*) u r-rata ta' rispons tal-glandoli limfatiċi (LNR - *lymph node response rate*) kienu bbażati fuq evalwazzjoni minn kumitat ta' analiżi indipendenti (IRC - *independent review committee*).

* ORR definit bħala l-proporzjon ta' individwi li kisbu rispons totali (CR - *complete response*) jew rispons parzjali (PR - *partial response*) abbażi tal-kriterji ta' rispons tan-*National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) tal-2013 u Cheson (2012).

** LNR definit bħala l-proporzjoni ta' individwi li kisbu tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fit-total tal-multiplikazzjoni tal-akbar dijametri perpendikulari ta' lezjonijiet indiċi. F'din l-analiżi ġew inkluzi biss individwi li kellhom kemm valutazzjonijiet fil-linja bażi kif ukoll \geq valutazzjoni waħda li setgħet tiġi evalwata wara l-linja bażi.

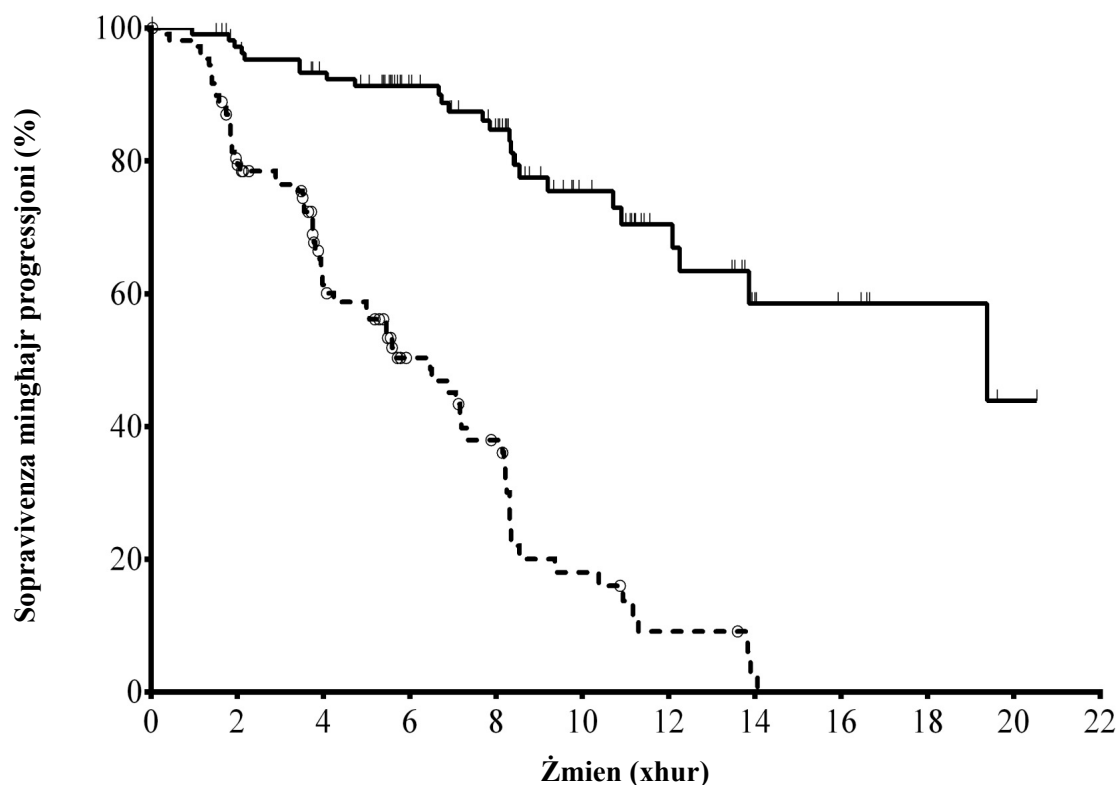
[^] Analizi tas-sopravivenza globali (OS - *overall survival*) tinkludi *data* minn individwi li rrevidew plaċebo + R fl-istudju 312-0116 u sussegwentement irċievew idelalisib fi studju ta' estensjoni, ibbażat fuq analiżi intent-to-treat.

Tabella 4: Sommarju tal-PFS u r-rati ta' rispons f'sottogruppi speċifikati minn qabel mill-istudju 312-0116

	Idelalisib + R	Plaċebo + R
Thassir ta' 17p/mutazzjoni ta' TP53	N = 46	N = 49
Medjan ta' PFS (xhur) (95% CI)	NR (12.3, NR)	4.0 (3.7, 5.7)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.13 (0.07, 0.27)	
ORR (95% CI)	84.8% (71.1, 93.7)	12.2 (4.6, 24.8)
IGHV minghajr mutazzjoni	N = 91	N = 93
Medjan ta' PFS (xhur) (95% CI)	19.4 (13.9, NR)	5.6 (4.0, 7.2)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.14 (0.08, 0.23)	
ORR (95% CI)	82.4% (73.0, 89.6)	15.1% (8.5, 24.0)
Età ≥ 65 sena	N = 89	N = 83
Medjan ta' PFS (xhur) (95% CI)	19.4 (12.3, NR)	5.7 (4.0, 7.3)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.14 (0.08, 0.25)	
ORR (95% CI)	84.3% (75.0, 91.1)	16.9% (9.5, 26.7)

CI: intervall ta' kunfidenza; R: rituximab; N: l-għadd ta' individwi f'kull grupp; NR: ma ntlahaqx

Figura 1: Kurva ta' Kaplan Meier ta' PFS minn studju 312-0116 (popolazzjoni intent-to-treat)



N f'riskju (Avvenimenti)

Idelalisib + R 110 (0) 101 (3) 93 (7) 73 (9) 59 (14) 31 (19) 20 (21) 9 (24) 7 (24) 4 (24) 1 (25) 0 (25)
 Plaċebo + R 110 (0) 84 (21) 48 (38) 29 (46) 20 (53) 9 (63) 4 (67) 1 (69) 0 (70) 0 (70) 0 (70) 0 (70)

Sinjal solidu: idelalisib + R (N = 110), sinjal maqtuġh: plaċebo + R (N = 110)

R: rituximab; N: l-għadd ta' individwi f'kull grupp

L-analiżi ta' PFS ġiet ibbażata fuq evalwazzjoni minn IRC. Għal individwi fil-grupp tal-plaċebo + R, is-sommarju jinkludi *data* sal-ewwel dożaġġ ta' idelalisib fi studju ta' estensjoni.

Fl-istudju 101-08/99 ħadu sehem 64 individwu b'CLL li ma kinitx ittrattata qabel, fosthom 5 individwi b'limfoma limfoċitika żgħira (SLL - *small lymphocytic lymphoma*). L-individwi rċevew idelalisib 150 mg darbtejn kuljum u rituximab 375 mg/m² BSA fil-ġimgħa għal 8 doži. L-ORR kienet ta' 96.9%, b'12-il CRs (18.8%) u 50 PRs (78.1%); inkluż 3 CRs u 6 PRs fl-individwi bi thassir ta' 17p

u/jew mutazzjoni ta' *TP53* u 2 CRs u 34 PRs f'individwi b'*IGHV* mingħajr mutazzjoni. It-tul medjan tar-rispons (DOR – *duration of response*) ma ntlahaqx.

Idelalisib f'kombinazzjoni ma' ofatumumab

Studju 312-0119 kien studju randomised ta' Fażi 3, open-label, multiċentriku, b'grupp parallel, li sar fuq 261 individwu b'CLL ittrattati fil-passat, li kellhom limfadenopatija li setgħet titkejjel, kienu jeħtiegu t-trattament, u kellhom progressjoni ta' CLL < 24 xahar minn meta lestew l-aħħar terapija preċedenti. L-individwi kienu randomised fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu idelalisib 150 mg darbtejn kuljum u 12-il infużjoni ta' ofatumumab fuq perjodu ta' 24 ġimgħa, jew 12-il infużjoni ta' ofatumumab biss fuq perjodu ta' 24 ġimgħa. L-ewwel infużjoni ta' ofatumumab ingħatat f'doża ta' 300 mg u tkomplet f'doża ta' jew 1,000 mg fil-grupp ta' idelalisib + ofatumumab, jew f'doża ta' 2,000 mg fil-grupp ta' ofatumumab biss, kull ġimgħa għal 7 doži, u mbagħad kull 4 ġimgħat għal 4 doži. Idelalisib ittieded sakemm il-marda pprogressat jew kien hemm tossiċità inaċċettabbli.

L-età medjana kienet ta' 68 sena (medda: 61 sa 74) b'64.0% tal-individwi li kellhom aktar minn 65 sena; 71.3% kienu rġiel, u 84.3% kienu bojod; 63.6% kellhom stadju Rai ta' III jew IV, u 58.2% kellhom Binet Stadju Ċ. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kellhom fatturi pronjostiċi ċitogenetiċi avversi: 39.5% kellhom tħassir kromosomali 17p u/jew mutazzjoni *TP53*, u 78.5% kellhom ġeni mingħajr mutazzjoni għal *IGHV*. Iż-żmien medjan mid-dijanjosi kien ta' 7.7 snin. L-individwi kellhom punteġġ medjan ta' CIRS ta' 4. L-għadd medjan ta' terapiji preċedenti kien ta' 3.0. Il-punt finali primarju kien PFS. Riżultati tal-effikaċja huma murija fil-qosor f'Tabelli 5 u 6. Il-kurva ta' Kaplan-Meier għal PFS hi pprovduta f'Figura 2.

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju 312-0119

	Idelalisib + O N = 174	Ofatumumab N = 87
PFS Medjan (xhur) (95% CI)	16.3 (13.6, 17.8)	8.0 (5.7, 8.2)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.27 (0.19, 0.39)	
Valur p	< 0.0001	
ORR* n (%) (95% CI)	131 (75.3%) (68.2, 81.5)	16 (18.4%) (10.9, 28.1)
Proporzjon ta' odds (95% CI)	15.94 (7.8, 32.58)	
Valur p	< 0.0001	
LNR** n/N (%) (95% CI)	153/164 (93.3%) (88.3, 96.6)	4/81 (4.9%) (1.4, 12.2)
Proporzjon ta' odds (95% CI)	486.96 (97.91, 2,424.85)	
Valur p	< 0.0001	
OS Medjan (xhur) (95% CI)	20.9 (20.9, NR)	19.4 (16.9, NR)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.74 (0.44, 1.25)	
Valur p	0.27	

CI: intervall ta' kunfidenza; O: ofatumumab; n: l-għadd ta' individwi li rrispondew; N: l-għadd ta' individwi f'kull grupp; NR: ma ntlahaqx. L-analiżi ta' PFS, ir-rata ta' rispons globali (ORR) u r-rata ta' rispons tal-glandoli limfatiċi (LNR) kienu bbażati fuq evalwazzjoni minn kumitat ta' analiżi indipendenti (IRC).

* ORR definit bħala l-proporzjon ta' individwi li kisbu rispons totali (CR) jew rispons parzjali (PR) u żammew ir-rispons tagħhom għal mill-inqas 8 ġimgħat.

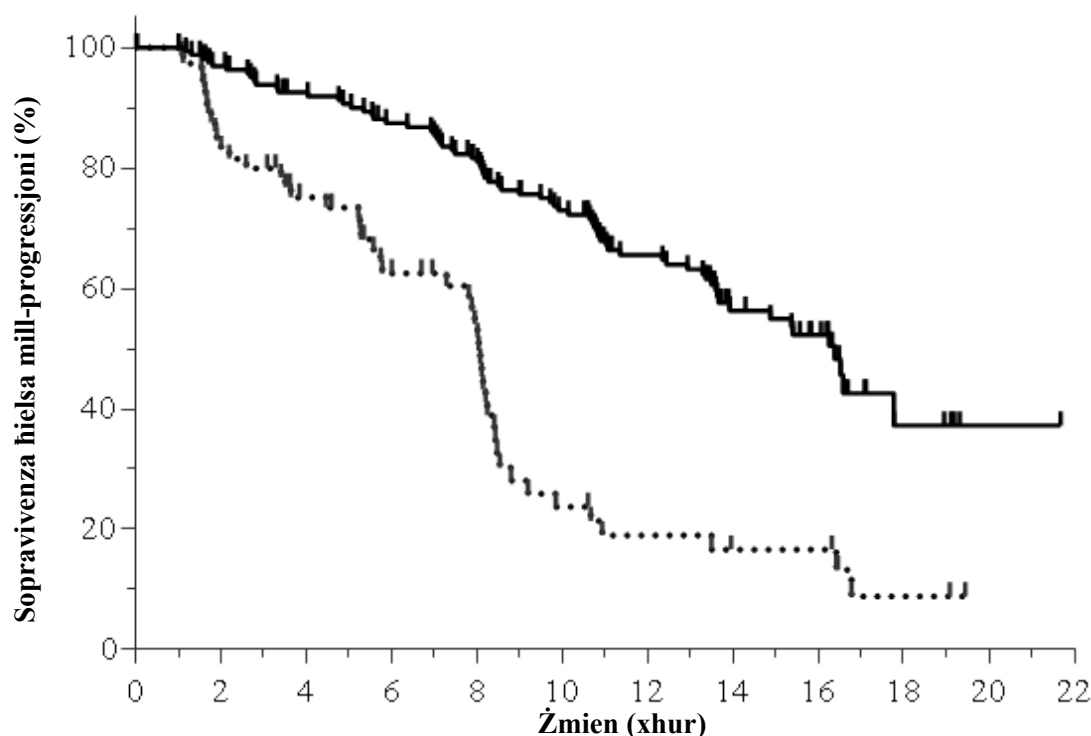
** LNR definit bħala l-proporzjon ta' individwi li kisbu tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fit-total tal-multiplikazzjoni tal-akbar dijametri perpendikulari ta' leżjonijiet indiċi. F'din l-analiżi ġew inkluzi biss individwi li kellhom kemm valutazzjonijiet fil-linja bażi kif ukoll \geq valutazzjoni waħda li setgħet tiġi evalwata wara l-linja bażi.

Tabella 6: Sommarju tal-PFS u rati ta' rispons f' sottogruppi speċifikati minn qabel mill-istudju 312-0119

	Idelalisib + O	Ofatumumab
Thassir ta' 17p/mutazzjoni ta' TP53	N = 70	N = 33
Medjan ta' PFS (xhur) (95% CI)	13.7 (11.0, 17.8)	5.8 (4.5, 8.4)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.32 (0.18, 0.57)	
ORR (95% CI)	72.9% (60.9, 82.8)	15.2% (5.1, 31.9)
IGHV minghajr mutazzjoni	N = 137	N = 68
Medjan ta' PFS (xhur) (95% CI)	14.9 (12.4, 17.8)	7.3 (5.3, 8.1)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.25 (0.17, 0.38)	
ORR (95% CI)	74.5% (66.3, 81.5)	13.2% (6.2, 23.6)
Età ≥ 65 sena	N = 107	N = 60
Medjan ta' PFS (xhur) (95% CI)	16.4 (13.4, 17.8)	8.0 (5.6, 8.4)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.30 (0.19, 0.47)	
ORR (95% CI)	72.0% (62.5, 80.2)	18.3% (9.5, 30.4)

CI: intervall ta' kunfidenza; O: ofatumumab; N: għadd ta' individwi f'kull grupp

Figura 2: Kurva ta' Kaplan Meier ta' PFS minn studju 312-0119 (popolazzjoni intent-to-treat)



N f'riskju (Avvenimenti)

Idelalisib + O 174 (0) 162 (6) 151 (13) 140 (22) 129 (31) 110 (45) 82 (57) 44 (67) 37 (70) 7 (76) 1 (76) 0 (76)
Ofatumumab 87 (0) 60 (14) 47 (21) 34 (30) 26 (34) 11 (49) 8 (51) 6 (52) 6 (52) 2 (54) 0 (54) 0 (54)

Sinjal solidu: idelalisib + O (N = 174), sinjal maqtuġh: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: l-għadd ta' individwi f'kull grupp

Effikaċja klinika f'limfoma follikulari

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' idelalisib kienu evalwati fi studju kliniku b'fergħa unika u multiċentriku (studju 101-09) li sar fuq 125 individwu b'limfoma indolenti mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B (iNHL – *indolent non-Hodgkin lymphoma*, inkluż: FL, n = 72; SLL, n = 28; limfoma limfoplasmaċitika/makroglobulinemija ta' Waldenström [LPL/WM - *lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinaemia*], n = 10; u limfoma taż-żona margjinali [MZL - *marginal zone lymphoma*], n = 15). L-individwi kollha kienu rezistenti għal rituximab u 124

mill-125 individwu kienu rezistenti għal mill-inqas sustanza alkilatika waħda. Mija u tnax (89.6%)-il individwu kienu rezistenti għall-aħħar kors tagħhom qabel ma dahlu fl-istudju.

Mill-125 individwu li ħadu sehem, 80 (64%) kienu rġiel, l-età medjana kienet ta' 64 sena (firxa: 33 sa 87), u 110 (89%) kienu bojod. Individwi li rċevew 150 mg ta' idelalisib darbtejn kuljum mill-ħalq sakemm kien hemm evidenza li l-marda tipprogressa jew tossiċità inaċċettabbli.

Il-punt finali primarju kien l-ORR definit bħala l-proporzjon ta' individwi li kisbu CR jew PR (abbaži tal-Kriterji Riveduti ta' Rispons għal Limfoma Malinna [Cheson]), u, għall-individwi b'makroglobulinemija ta' Waldenström, rispons minuri (MR - *minor response*) (abbaži tal-Valutazzjoni tar-Rispons għal makroglobulinemija ta' Waldenström [Owen]). Id-DOR kien punt finali sekondarju u kien definit bħala ż-żmien mill-ewwel rispons dokumentat (CR, PR, jew MR) għall-ewwel dokumentazzjoni tal-progressjoni tal-marda jew mewt minn kwalunkwe kawża. Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 7.

Tabella 7: Sommarju tal-effikaċja fl-Istudju 101-09 (evalwazzjoni IRC)

Karatteristika	Koorti ta' iNHL globali (N=125) n (%)	Sottosett ta' FL (N=72) n (%)
ORR* CI ta' 95%	72 (57.6%) 48.4 – 66.4	40 (55.6%) 43.4 – 67.3
Kategorija ta' rispons*† CR PR	13 (10.4%) 58 (46.4%)	12 (16.7%) 28 (38.9%)
DOR (xhur) medjan (CI ta' 95%)	12.5 (7.4, 22.4)	11.8 (6.2, 26.9)
PFS (xhur) medjan (CI ta' 95%)	11.1 (8.3, 14.0)	11.0 (8.0, 14.0)
OS (xhur) medjan (CI ta' 95%)	48.6 (33.9, 71.7)	61.2 (38.1, NR)

CI: intervall ta' kunfidenza, n: l-għadd ta' individwi li rrispondew

NR: ma ntlahqitx

* Rispons kif stabbilit minn kumitat ta' analiżi indipendenti (IRC - *independent review committee*) fejn ORR = rispons totali (CR) + rispons parzjali (PR) + rispons minuri (MR - *minor response*) f'individwi b'WM.

† Fil-koorti ta' iNHL globali, individwu wiehed (0.6%) b'WM kellu l-aħjar rispons globali ta' MR

Id-DOR medjan għall-individwi kollha kien ta' 12.5 xhur (12.5 xhur għal individwi b'SLL, u 11.8 xhur għal individwi b'FL, 20.4 xhur għal individwi b'LPL/WM u 18.4 xhur għal individwi b'MZL). Fost il-122 individwu li kellhom glandoli limfatiċi li setgħu jitkejlu kemm fil-linja bażi kif ukoll wara l-linja bażi, 71 individwu (58.2%) kisbu tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi fit-total tal-multiplikazzjoni tad-dijametri (SPD - *sum of the products of the diameters*) ta' leżjonijiet indici. Mit-53 individwu li ma rrispondewx, 41 (32.8%) kellhom marda stabbli, 10 (8.0%) kellhom marda progressiva, u 2 (1.6%) ma setgħux jiġu evalwati. L-OS medjana, li tinkludi segwitu fit-tul għall-125 individwu kollha, kienet ta' 48.6 xhur. L-OS medjana, li tinkludi segwitu fit-tul għall-individwi kollha b'FL, kienet ta' 61.2 xhur.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'idelalisib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' neoplazmi maturi taċ-ċellula B (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ghoti ta' doża unika ta' idelalisib mill-ħalq, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plasma kienu osservati minn sagħtejn sa 4 sigħat wara d-doża taħt kondizzjonijiet mitmugħa u wara 0.5 sa 1.5 siegħa taħt kondizzjonijiet ta' sawm.

Wara għoti ta' 150 mg darbtejn kuljum ta' idelalisib, il-medda tas- C_{max} medja u tal-AUC medja fi stat fiss kienu 1,953 (272; 3,905) ng/mL u 10,439 (2,349; 29,315) ng•h/mL għal idelalisib u 4,039 (669; 10,897) ng/mL u 39,744 (6,002; 119,770) ng•h/mL għal GS-563117, rispettivament. L-esponimenti fil-plażma (C_{max} u AUC) għal idelalisib huma bejn wieħed u ieħor proporzjonali għal doża bejn 50 mg u 100 mg u inqas milli proporzjonali mad-doża oghla minn 100 mg.

Effetti tal-ikel

Relattiv għall-kondizzjonijiet ta' sawm, l-ghoti fi stadju bikri ta' żvilupp ta' formulazzjoni tal-kapsula ta' idelalisib ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam ma wassal għall-ebda tibdil fis- C_{max} u żieda ta' 36% fl-AUC_{inf} medju. Idelalisib jista' jingħata mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Distribuzzjoni

Idelalisib huwa 93% sa 94% marbut mal-proteini tal-plasma tal-bniedem f'konċentrazzjonijiet osservati klinikament. Il-proporzjon medju tal-konċentrazzjoni tad-demem għall-plasma kien ta' madwar 0.5. Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni għal idelalisib (medju) kien madwar 96 L.

Bijotrasformazzjoni

Idelalisib huwa metabolizzat primarjament permezz ta' aldehyde oxidase, u fuq livell inqas permezz ta' CYP3A u UGT1A4. Il-metabolit primarju u l-uniku wieħed li jiċċirkola, GS-563117, huwa inattiv kontra PI3Kδ.

Eliminazzjoni

Il-half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' idelalisib kienet ta' 8.2 (medda: 1.9; 37.2) sigħat u l-eliminazzjoni apparenti ta' idelalisib kienet ta' 14.9 (medda: 5.1; 63.8) L/h wara l-ghoti ta' idelalisib 150 mg darbtejn kuljum mill-ħalq. Wara doża unika ta' 150 mg ta' idelalisib ittikkettat b'¹⁴C mill-ħalq, madwar 78% u 15% kien eliminat fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Idelalisib mhux mibdul ammonta għal 23% tar-radjuattività totali rkuprata fl-awrina fuq 48 siegħa u 12% tar-radjuattività totali rkuprata fl-ippurgar fuq 144 siegħa.

Data dwar l-interazzjonijiet in vitro

Data *in vitro* indikat li idelalisib mhuwiex inibitur tal-enzimi metabolizzanti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, jew UGT1A1, jew tat-trasportaturi OAT1, OAT3, jew OCT2.

GS-563117 mhuwiex inibitur tal-enzimi metabolizzanti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 jew UGT1A1, jew tat-trasportaturi P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, jew OCT2.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess u razza

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li s-sess u r-razza ma kellhom l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-espożizzjonijiet għal idelalisib jew GS-563117.

Anzjani

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li l-età ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-espożizzjonijiet għal idelalisib jew GS-563117, inklużi individwi anzjani (età minn 65 sena 'l fuq), meta mqabbla ma' individwi iżgħar.

Indeboliment renali

Sar studju tal-farmakokinetika u s-sigurtà ta' idelalisib fuq individwi f' saħħithom u fuq individwi b'indeboliment renali sever (CrCl stmata 15 sa 29 mL/min). Wara l-ghoti ta' doża unika ta' 150 mg, ma kien osservat l-ebda tibdil klinikament rilevanti fl-espożizzjonijiet għal idelalisib jew GS-563117 f'individwi b'indeboliment renali sever meta mqabbla ma' individwi f' saħħithom.

Indeboliment epatiku

Sar studju tal-farmakokinetika u s-sigurtà ta' idelalisib fuq individwi f' saħħithom u fuq individwi b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh Klassi B) jew sever (Child-Pugh Klassi C). Wara doża unika ta' 150 mg, l-AUC ta' idelalisib (total, i.e., marbuta flimkien ma' mhux marbuta) kienet ~60% oghla f'indeboliment moderat u sever meta mqabbla ma' kontrolli mqabbla. L-AUC ta' idelalisib (mhux marbut), wara li jiġu kkunsidrati d-differenzi fit-twahhil mal-proteina, kien ta' ~80% (1.8 darbiet) oghla f'indeboliment moderat u ~152% (2.5 darbiet) oghla f'indeboliment sever meta pparagunat ma' kontrolli mqabbla.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' idelalisib f'individwi pedjatriki ma' gietx stabbilita (ara sezzjoni 4.2).

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

Tossicità minn doži ripetuti

Idelalisib wassal għal tnaqqis tal-limfojde fil-milsa, timu, nodi limfatiċi u tessut tal-limfojde assoċjat mal-imsaren. B'mod ġenerali, żoni dipendenti fuq il-B-limfoċiti kienu affettwati aktar minn żoni dipendenti fuq it-T-limfoċiti. Fil-firien, idelalisib għandu l-potenzjal li jinibixxi risponsi ta' antikorpi T-dipendenti. Madankollu, idelalisib ma inibixxix ir-rispons tal-ospitu normali għal *Staphylococcus aureus* u ma harrax l-effett majelosuppressiv ta' cyclophosphamide. Idelalisib mhuwiex meġus li għandu attività immunosuppressiva wiesgħa.

Idelalisib wassal għal tibdiliet infjammatorji kemm fil-firien kif ukoll fil-klieb. Fi studji li damu sa 4 ġimgħat fil-firien u fil-klieb, giet osservata nekrozi epatika f'7 u 5 darbiet l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC, rispettivament. Iż-żidiet fit-transaminase fis-serum ikkorrelataw man-nekrozi epatika fil-klieb, iżda ma ġewx osservati fil-firien. Ebda indeboliment epatiku jew zieda kronika fit-transaminase ma giet osservata fil-firien jew fil-klieb fi studji li damu 13-il ġimgħa jew aktar.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Idelalisib ma kkawżax mutazzjonijiet fl-analiżi tal-mutagenesi fil-mikrobi (Ames), ma kienx klastoġeniku fl-analiżi *in vitro* tal-aberrazzjoni tal-kromożomi bl-użu ta' limfoċiti tad-demem periferali tal-bniedem, u ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni fl-istudju *in vivo* tal-mikronukleji tal-firien.

Karċinoġenicità

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' idelalisib ġie evalwat fi studju ta' 26 ġimgħa fuq il-ġrieden transġeniċi RasH2 u fi studju ta' sentejn fuq il-firien. Idelalisib ma kienx karċinoġeniku f'esponimenti sa 1.4/7.9 darbiet (raġel/mara) fil-ġrieden meta mqabbel mal-esponiment f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi li ngħataw id-doża rakkomandata ta' 150 mg darbtejn kuljum. Giet osservata zieda marbuta mad-doża f'tumuri f'ġemgħa ta' ċelluli mxerrdin mal-frixa b'incidenza baxxa f'firien irġiel f'esponimenti sa 0.4 darbiet meta mqabbla mal-esponiment tal-bniedem bid-doża rakkomandata; sejba simili ma gietx osservata f'firien nisa f'marġni ta' esponiment ta' 0.62 darba.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u fuq l-iżvilupp

Fi studju tal-iżvilupp embrijofetali fil-firien, ġew osservati telf miżjud wara l-impjantazzjoni, malformazzjonijiet (nuqqas ta' vertebri kawdali u f'xi każijiet ukoll tal-vertebri sakrali), varjazzjonijiet skeletriċi u piż tal-ġisem tal-fetu aktar baxx. Il-malformazzjonijiet ġew osservati f'esponimenti li kienu minn 12-il darba oghla mill-espożizzjoni tal-bniedem ibbażat fuq l-AUC. L-effetti fuq l-iżvilupp embrijofetali ma ġewx investigati fit-tieni speċi.

Id-deġenerazzjoni tat-tubuli seminiferużi fit-testikoli giet osservata fi studji b'doži ripetuti ta' ġimgħtejn sa 13-il ġimgħa fi klieb u firien, iżda mhux fi studji ta' 26 ġimgħa u li damu iktar. Fi studju

dwar il-fertilità fil-firien irġiel, ġie osservat tnaqqis fil-piż tal-epididimu u l-piż tat-testikoli iżda minghajr l-ebda effetti avversi fuq il-parametri tat-tgħammir jew tal-fertilità, u l-ebda deġenerazzjoni jew telf fl-ispermatogenezi ma ġiet osservata. Il-fertilità fin-nisa ma ġiet affettwata fil-firien.

Fototossicità

Evalwazzjoni ta' fototossicità potenzjali fir-razza ta' ċelluli fibroblast murine embrijoniċi BALB/c 3T3 ma kinitx konklussiva għal idelalisib minhabba ċitotossicità fl-assaġġ *in vitro*. Il-metabolit maġġuri, GS-563117, jista' jtejjeb il-fototossicità meta ċ-ċelluli jigu esposti fl-istess hin għad-dawl tal-UVA. Hemm riskju potenzjali li idelalisib, permezz tal-metabolit maġġuri tiegħu, GS-563117, jista' jikkawża fotosensittività f'pazjenti ttrattati.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Croscarmellose sodium
Sodium starch glycolate
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Polyvinyl alcohol (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553B)
Sunset yellow FCF (E110)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

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

Flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE - *high density polyethylene*), b'għatu tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal, li fih 60 pillola miksija b'rita u qoton tal-polyester.

Kull kartuna fiha 1 flixxun.

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-liġijiet lokali.

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

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

EU/1/14/938/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Settembru, 2014
Data tal-aħħar tiġdid: 30 ta' April, 2019

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>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zydelig 150 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' idelalisib.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola roża, b'forma ovali, miksija b'rita b'dimensjonijiet ta' 10.0 mm b'6.8 mm, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u "150" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zydelig huwa indikat f'kombinazzjoni ma' rituximab għat-trattament ta' pazjenti adulti b'lewkimja limfoċitika kronika (CLL - *chronic lymphocytic leukaemia*):

- li jkunu rċevew għallinqas terapija preċedenti waħda (ara sezzjoni 4.4), jew
- bħala trattament tal-ewwel għażla fil-preżenza ta' thassir ta' 17p jew mutazzjoni ta' *TP53* f'pazjenti li ma jkunux eliġibbli għall-ebda terapija oħra (ara sezzjoni 4.4).

Zydelig hu indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari (FL – *follicular lymphoma*) li hija reżistenti għal żewġ linji ta' trattament preċedenti (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Trattament b'Zydelig għandu jsir minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 150 mg idelalisib darbtejn kuljum. It-trattament għandu jitkompla sakemm il-marda tippgressa jew ikun hemm tossiċità inaċċettabbli.

Jekk il-pazjent jaqbeż doża ta' Zydelig sa 6 sigħat mill-ħin li normalment tittiehed, il-pazjenti għandu jjieħu d-doża maqbuża malajr kemm jista' jkun u jkompli bl-iskeda normali tad-dożagġ. Jekk il-pazjent jaqbeż doża b'aktar minn 6 sigħat, il-pazjent m'għandux jjieħu d-doża maqbuża u sempliċement għandu jkompli bl-iskeda tas-soltu ta' dożagġ.

Modifikazzjoni tad-doża

Żieda fit-transaminases tal-fwied

It-trattament b'Zydelig għandu jitwaqqaf f'każ ta' żieda fl-aminotransferase ta' Grad 3 jew 4 (alanine aminotransferase [ALT]/aspartate aminotransferase [AST] > 5 x il-limitu ta' fuq tan-normal [ULN - *upper limit of normal*]). Ladarba l-valuri jkunu reġġhu lura għal Grad 1 jew anqas (ALT/AST ≤ 3 x ULN), it-trattament jista' jerga' jinbeda '100 mg darbtejn kuljum.

Jekk l-avveniment ma jergax isehh, id-doża tista' terġa' tizzied għal 150 mg darbtejn kuljum fid-diskrezzjoni tat-tabib.

Jekk l-avveniment jerga' jsehh, it-trattament b'Zydelig għandu jitwaqqaf sakemm il-valuri jirritornaw għal Grad 1 jew anqas, u wara dan jista' jiġi kkunsidrat li jerga' jinbeda b'100 mg darbtejn kuljum fid-diskrezzjoni tat-tabib (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Dijarea/kolite

It-trattament b'Zydelig għandu jitwaqqaf f'każ ta' dijarea/kolite ta' Grad 3 jew 4. Ladarba d-dijarea/kolite tkun reġġet lura għal Grad 1 jew anqas, it-trattament jista' jerga' jinbeda b'100 mg darbtejn kuljum. Jekk id-dijarea/kolite ma terġax issehh, id-doża tista' terġa' tiżdied għal 150 mg darbtejn kuljum fid-diskrezzjoni tat-tabib (ara sezzjoni 4.8).

Pulmonite

It-trattament b'Zydelig għandu jitwaqqaf f'każ ta' pulmonite ssuspettata. Ladarba l-pulmonite tkun għaddiet u jekk it-trattament mill-ġdid ikun xieraq, bidu mill-ġdid tat-trattament b'100 mg darbtejn kuljum jista' jiġi kkunsidrat. It-trattament b'Zydelig għandu jitwaqqaf b'mod permanenti fil-każ ta' pulmonite sintomatika moderata jew severa jew pulmonite organizzattiva (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Raxx

It-trattament b'Zydelig għandu jitwaqqaf fil-każ ta' raxx ta' Grad 3 jew 4. Ladarba r-raxx ikun reġa' lura għal Grad 1 jew anqas, it-trattament jista' jerga' jinbeda b'100 mg darbtejn kuljum. Jekk ir-raxx ma jergax issehh, id-doża tista' terġa' tiżdied għal 150 mg darbtejn kuljum fid-diskrezzjoni tat-tabib (ara sezzjoni 4.8).

Newtropenija

It-trattament b'Zydelig għandu jitwaqqaf f'pazjenti waqt li l-ghadd assolut tan-newtrofili (*absolute neutrophil count*, ANC) jkun taht 500 kull mm^3 . L-ANC għandu jiġi mmonitorjat mill-inqas kull ġimgħa sakemm l-ANC ikun ≥ 500 għal kull mm^3 meta t-trattament ikun jista' jerga' jitkompla f'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).

ANC 1,000 sa < 1,500/ mm^3	ANC 500 sa < 1,000/ mm^3	ANC < 500/ mm^3
Żomm l-istess dożaġġ ta' Zydelig.	Żomm l-istess dożaġġ ta' Zydelig. Immonitorja l-ANC mill-inqas darba f'ġimgħa.	Interrompi d-dożaġġ ta' Zydelig. Immonitorja l-ANC mill-inqas darba f'ġimgħa sa meta jkun hemm $\text{ANC} \geq 500/\text{mm}^3$, imbagħad tkun tista' terġa' tibda Zydelig f'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament speċifiku fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti anzjani (b'età ≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderat, jew sever (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ meta jinbeda trattament b'Zydelig f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat, iżda monitoraġġ intensifikat ta' reazzjonijiet avversi hu rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Hemm *data* insuffiċjenti biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Għalhekk, kawtela hija rakkomandata meta Zydelig jingħata f'din il-popolazzjoni u monitoraġġ intensifikat ta' reazzjonijiet avversi hu rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Zydelig fit-tfal taħt l-età ta' 18-il sena għadhom ma g'ewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Zydelig huwa għal użu orali. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jibilgħu l-pillola sħiħa. Il-pillola miksija b'rita m'għandhiex tintmagħad jew titfarrak. Il-pillola miksija b'rita tista' tittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

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

Infezzjonijiet serji

It-trattament b'Zydelig m'għandux jinbeda f'pazjenti li jkollhom kwalunkwe evidenza ta' infezzjoni sistemika batterjali, fungali, jew virali attwali.

Infezzjonijiet serji u fatali seħħew b'idelalisib, li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi bħal pneumonja *Pneumocystis jirovecii* (PJP) u cytomegalovirus (CMV). Għalhekk, għandha tingħata profilassi għal PJP lill-pazjenti kollha matul il-perjodu kollu tat-trattament b'idelalisib, u għal perjodu ta' xahrejn sa 6 xhur wara li titwaqqaf. It-tul ta' profilassi wara t-trattament għandu jkun ibbażat fuq għidizzju kliniku u jista' jikkunsidra fatturi ta' riskju tal-pazjent bħal trattament b'kortikosteroidi fl-istess hin u newtopenija fit-tul (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi respiratorji matul il-perjodu kollu tat-trattament. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw sintomi respiratorji godda immedjament.

Monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju regolari għal infezzjoni b'CMV huwa rakkomandat f'pazjenti b'seroloġija pożittiva għal CMV fil-bidu tat-trattament b'idelalisib jew b'evidenza oħra ta' infezzjoni b'CMV fil-passat. Pazjenti b'viremija b'CMV mingħajr sinjali kliniċi ta' infezzjoni ta' CMV assoċjati magħha għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni. Għall-pazjenti b'evidenza ta' viremija b'CMV u sinjali kliniċi ta' infezzjoni ta' CMV, wieħed għandu jikkunsidra li jinterrompi idelalisib sakemm l-infezzjoni tgħaddi. Jekk il-benefiċċji ta' tkompliġa ta' idelalisib jiġu kkunsidrati li jizbqu r-riskji, għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ta' terapija preventiva għal CMV.

Każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) kienu rrapportati wara l-użu ta' idelalisib fil-kuntest ta' terapija immunosoppressivi mogħtija qabel jew fl-istess hin li kienu assoċjati ma' PML. It-tobba għandhom jikkunsidraw PML fid-dijanjsi differenzjali f'pazjenti li jkollhom sinjali jew sintomi newroloġiċi, konjittivi jew komportamentali godda jew li jkunu qed jiggravaw. Jekk ikun hemm suspett ta' PML, għandhom jitwettqu evalwazzjonijiet dijanjostiċi xierqa u t-trattament għandu jiġi sospiż sakemm tiġi eskluża PML. Jekk ikun hemm xi dubju, għandhom jiġu kkunsidrati referenza lil newrologu u miżuri dijanjostiċi xierqa għal PML li jinkludu skan ta' MRI preferibbilment b'kuntrast, testijiet tal-fluwidu ċerebrospinali (CSF) għal DNA virali tal-JC u valutazzjonijiet newroloġiċi ripetuti.

Newtopenija

Newtopenija li tiżviluppa minhabba t-trattament ta' grad 3 jew 4 (*treatment-emergent Grade 3 or 4 neutropenia*), li tinkludi newtopenija bid-deni, seħħet f'pazjenti ttrattati b'idelalisib. L-għadd tad-demem għandu jiġi mmonitorjat fil-pazjenti kollha mill-inqas kull ġimagħtejn għall-ewwel 6 xhur ta' trattament b'idelalisib, u mill-inqas darba f'ġimgħa fil-pazjenti waqt li l-ANC ikun inqas minn 1,000 kull mm³ (ara sezzjoni 4.2).

Epatotossicità

Židiet fl-ALT u l-AST ta' Grad 3 u 4 ($> 5 \times \text{ULN}$) kienu osservati fi studji kliniċi ta' idelalisib. Kien hemm ukoll rapporti ta' ħsara epatoċellulari inkluż falliment epatiku. Židiet fit-transaminases tal-fwied generalment kienu osservati matul l-ewwel 12-il ġimgħa ta' trattament, u kienu reversibbli hekk kif id-doża twaqqfet (ara sezzjoni 4.2). F'pazjenti li reġgħu bdew idelalisib b'doża aktar baxxa, 26% kellhom rikorrenza ta' žieda fl-ALT/AST. It-trattament b'Zydelig għandu jitwaqqaf f'każ ta' žieda fl-ALT/AST ta' Grad 3 jew 4 u l-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata. It-trattament jista' jerga' jinbeda b'doża aktar baxxa ladarba l-valuri jkunu rritornaw għal Grad 1 jew anqas ($\text{ALT/AST} \leq 3 \times \text{ULN}$).

L-ALT, l-AST, u l-bilirubina totali għandhom jiġu mmonitorjati fil-pazjenti kollha kull ġimgħatejn għall-ewwel 3 xhur ta' trattament, imbagħad kif indikat klinikament. Jekk ikunu osservati židiet ta' Grad 2 jew oghla fl-ALT u/jew fl-AST, l-ALT, l-AST, u l-bilirubina totali tal-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimgħa sakemm il-valuri jerġgħu jirritornaw għal Grad 1 jew anqas.

Dijarea/kolite

Każijiet ta' kolite severa relatata mal-medicina seħħew relattivament tard (xhur) wara l-bidu tat-terapija, xi kultant b'aggravament mgħagġel, imma għaddew fi żmien ftit ġimgħat hekk kif id-doża twaqqfet u bi trattament sintomatiku addizzjonali (eż., anti-infjammatorji bħal budesonide enteriku).

Hemm esperjenza limitata ħafna mit-trattament ta' pazjenti bi storja medika ta' mard infjammatorju tal-imsaren.

Pulmonite u pulmonite organizzattiva

Ġew irrapportati każijiet ta' pulmonite u ta' pulmonite organizzattiva (uħud b'eżitu fatali) b'idelalisib. F'pazjenti b'episodji pulmonari serji, idelalisib għandu jiġi interrott u l-pazjent għandu jiġi evalwat għal etjologija li sservi ta' spjega. Jekk tiġi dijanjostikata pulmonite sintomatika moderata jew severa jew inkella pulmonite organizzattiva, għandu jinbeda trattament xieraq u idelalisib irid jitwaqqaf b'mod permanenti.

Reazzjonijiet Severi tal-Ġilda

Sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi epidermali tossika (TEN) u reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS) seħħew b'idelalisib. Każijiet ta' SJS u TEN b'riżultati fatali ġew irrappurtati meta idelalisib inġhata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn assoċjati ma' dawn is-sindromi. Jekk SJS, TEN jew DRESS ikunu ssuspettati, idelalisib għandu jiġi interrott u l-pazjent għandu jiġi evalwat u ttrattat kif xieraq. Jekk tiġi kkonfermata dijanjosi ta' SJS, TEN, jew DRESS, idelalisib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Indutturi ta' CYP3A

L-esponiment għal idelalisib jista' jitnaqqas meta mogħti fl-istess hin ma' indutturi ta' CYP3A bħal rifampicin, phenytoin, St. John's wort (*Hypericum perforatum*), jew carbamazepine. Minhabba li tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' idelalisib fil-plażma jista' jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja, l-ghoti ta' Zydelig flimkien ma' indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Substrati ta' CYP3A

Il-metabolit primarju ta' idelalisib, GS-563117, hu inibitur qawwi ta' CYP3A4. Għaldaqstant, idelalisib għandu l-potenzjal li jinteragixxi ma' prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati minn CYP3A, li jista' jwassal għal žieda fil-koncentrazzjonijiet tas-serum tal-prodott l-ieħor (ara sezzjoni 4.5). Meta idelalisib jinġhata flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn, is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*) għall-prodott l-ieħor irid jiġi kkonsultat għar-rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4. Trattament fl-istess hin b'idelalisib b'substrati ta' CYP3A b'reazzjonijiet avversi serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (eż., alfuzosin, amiodarone, cisapride, pimoziide, quinidine, ergotamine, dihydroergotamine, quetiapine, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam) għandu jiġi evitat u prodotti mediċinali alternattivi li huma anqas sensitivi għall-inibizzjoni ta' CYP3A4 għandhom jintużaw jekk possibbli.

Indeboliment epatiku

Monitoraġġ intensifikat ta' reazzjonijiet avversi hu rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied peress li l-espożizzjoni hi mistennija li tiżdied f'din il-popolazzjoni, b'mod partikulari f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Ebda pazjent b'indeboliment epatiku sever ma ġie inkluz fi studji kliniċi ta' idelalisib. Kawtela hija rakkomandata meta Zydelig jinghata f'din il-popolazzjoni.

Epatite kronika

Idelalisib ma ġiex studjat f'pazjenti b'epatite kronika attiva li tinkludi epatite virali. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta Zydelig jinghata f'pazjenti b'epatite attiva.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċettivi effettivi ħafna waqt li jkunu qed jieħdu idelalisib u għal xahar wara li jwaqqfu t-trattament (ara sezzjoni 4.6). Nisa li jkunu jużaw kontraċettivi ormonali għandhom iżidu metodu barriera bħala t-tieni forma ta' kontraċezzjoni billi bħalissa mhux magħruf jekk idelalisib jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali.

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

Idelalisib huwa metabolizzat primarjament permezz ta' aldehyde oxidase, u fuq livell inqas permezz ta' CYP3A u glucuronidation (UGT1A4). Il-metabolit primarju tiegħu huwa GS-563117, li mhuwiex farmakoloġikament attiv. Idelalisib u GS-563117 huma substrati ta' P-gp u BCRP.

L-effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq il-farmakokinetika ta' idelalisib

Indutturi ta' CYP3A

Studju kliniku dwar l-interazzjoni bejn il-mediċina u mediċini oħra sab li l-għoti ta' doża waħda ta' 150 mg idelalisib flimkien ma' rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A) wassal għal tnaqqis ta' ~75% fl-AUC_{inf} ta' idelalisib. L-għoti ta' Zydelig flimkien ma' indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A bħal rifampicin, phenytoin, St. John's wort jew carbamazepine għandu jiġi evitat għaliex dan jista' jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja (ara sezzjoni 4.4).

Inibituri ta' CYP3A/P-gp

Studju kliniku dwar l-interazzjoni bejn il-mediċina u mediċini oħra sab li l-għoti ta' doża waħda ta' 400 mg idelalisib flimkien ma' 400 mg darba kuljum ketoconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A, P-gp u BCRP) wassal għal żieda ta' 26% fis-C_{max} u żieda ta' 79% fl-AUC_{inf} ta' idelalisib. Ebda aġġustament tad-doża tal-bidu ta' idelalisib ma huwa meqjus neċessarju meta mogħti ma' inibituri ta' CYP3A/P-gp, imma monitoraġġ intensifikat ta' reazzjonijiet avversi hu rakkomandat.

L-effett ta' idelalisib fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħrajn

Substrati ta' CYP3A

Il-metabolit primarju ta' idelalisib, GS-563117, hu inibitur qawwi ta' CYP3A. Studju kliniku dwar l-interazzjoni bejn il-mediċina u mediċini oħra sab li l-għoti ta' idelalisib flimkien ma' midazolam (substrat sensitiv ta' CYP3A) wassal għal żieda ta' ~140% fis-C_{max} u żieda ta' ~440% fl-AUC_{inf} ta' midazolam minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A permezz ta' GS-563117. L-għoti ta' idelalisib flimkien ma' substrati ta' CYP3A jista' jżid l-espożizzjonijiet sistemici tagħhom u jżid jew itawwal l-attività terapewtika u r-reazzjonijiet avversi tagħhom. *In vitro*, l-inibizzjoni ta' CYP3A4 kienet irriversibbli, u r-ritorn għall-attività tal-enzima normali hi għalhekk mistennija li tiegħu diversi jiem wara li jitwaqqaf l-għoti ta' idelalisib.

Interazzjonijiet potenzjali bejn idelalisib u prodotti mediċinali mogħtija flimkien li huma substrati ta' CYP3A huma elenkati f'Tabella 1 (żieda hi indikata bħala “↑”). Din il-lista mhijiex kompluta u hi maħsuba biex isservi bħala gwida biss. B'mod ġenerali, l-SmPC għall-prodott l-ieħor trid tiġi kkonsultata għar-rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn idelalisib u prodotti mediċinali oħrajn li huma substrati ta' CYP3A

Prodott mediċinali	Effett mistenni ta' idelalisib fuq il-livelli tal-mediċina	Rakkomandazzjoni klinika fuq l-għoti flimkien ma' idelalisib
ANTAGONISTI TA' ALPHA 1-ADRENORECEPTOR		
Alfuzosin	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' alfuzosin.
ANALĠESIĊI		
Fentanyl, alfentanil, methadone, buprenorphine/naloxone	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ b'attenzjoni tar-reazzjonijiet avversi (eż., tnaqqis respiratorju, sedazzjoni) hu rakkomandat.
MEDIĊINI ANTIARRITMIĊI		
Amiodarone, quinidine	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' amiodarone jew quinidine.
Bepriidil, disopyramide, lidocaine	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat.
MEDIĊINI KONTRA L-KANĊER		
Inibituri ta' kinase tyrosine bħal dasatinib u nilotinib, kif ukoll vincristine u vinblastine	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ b'attenzjoni tat-tolleranza għal dawn l-mediċini kontra l-kanċer hu rakkomandat.
MEDIĊINI KONTRA T-TAGĦQID TAD-DEMM		
Warfarin	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Hu rakkomandat li l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) jiġi mmonitorjat meta jingħata flimkien u wara t-twaqqif tat-trattament b'idelalisib.
MEDIĊINI KONTRA L-KONVULŻJONIJIET		
Carbamazepine	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Il-livelli tal-mediċini kontra l-konvulżjonijiet għandhom jiġu mmonitorjati.
ANTIDEPRESSANTI		
Trazodone	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Titrazzjoni b'kawtela tad-doża tal-antidepressant u monitoraġġ għar-rispons tal-antidepressant huma rakkomandati.
MEDIĊINI KONTRA L-GOTTA		
Colchicine	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Tnaqqis fid-doża ta' colchicine jista' jkun meħtieġ. Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' colchicine lil pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku.
MEDIĊINI KONTRA L-PRESSJONI GHOLJA		
Amlodipine, diltiazem, felodipine, nifedipine, nicardipine	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku tal-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi hu rakkomandat.
MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET		
Antifungali		
Ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat.

Prodott mediċinali	Effett mistenni ta' idelalisib fuq il-livelli tal-mediċina	Rakkomandazzjoni klinika fuq l-ghoti flimkien ma' idelalisib
Antimikobatterjali		
Rifabutin	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Żieda fil-monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' rifabutin li jinkludu newtopenija u uveite hu rakkomandat.
Inibituri tal-protease tal-HCV		
Boceprevir, telaprevir	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat.
Antibijotiċi macrolide		
Clarithromycin, telithromycin	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	L-ebda aġġustament fid-doża ta' clarithromycin mhu meħtieġ għal pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi jew b'indeboliment ħafif tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina [CrCl] ta' 60-90 mL/min). Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat għal pazjenti b'CrCl ta' < 90 mL/min. Għal pazjenti b'CrCl ta' < 60 mL/min, antibatterjali alternattivi għandhom jiġu kkunsidrati. Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat għal telithromycin.
MEDIĊINI ANTIPSİKOTIĊI/NEUROLETTIĊI		
Quetiapine, pimozide	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' quetiapine jew pimozide. Prodotti mediċinali alternattivi, bħal olanzapine, jistgħu jiġu kkunsidrati.
ANTAGONISTI TAR-RİĊETTURI TA' ENDOTHELIN		
Bosentan	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Għandu jkun hemm kawtela u l-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal tossiċità relatata ma' bosentan.
ALKALOJDI TAL-ERGOT		
Ergotamine, dihydroergotamine	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' ergotamine jew dihydroergotamine.
MEDIĊINI TAL-MOVIMENT GASTROINTESTINALI		
Cisapride	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' cisapride.
GLUKOKORTIKOJDI		
Kortikosteroidi li jingibdu man-nifs/nażali: Budesonide, fluticasone	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat.
Budesonide orali	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat għal sinjali/sintomi miżjuda ta' effetti tal-kortikosteroidi.

Prodott mediċinali	Effett mistenni ta' idelalisib fuq il-livelli tal-mediċina	Rakkomandazzjoni klinika fuq l-għoti flimkien ma' idelalisib
INIBITURI TA' HMG CO-A REDUCTASE		
Lovastatin, simvastatin	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' lovastatin jew simvastatin.
Atorvastatin	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat u doża tal-bidu aktar baxxa ta' atorvastatin tista' tiġi kkunsidrata. Alternattivament, li taqleb għal pravastatin, rosuvastatin, jew pitavastatin jista' jiġi kkunsidrat.
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ terapewtiku hu rakkomandat.
BETAAGONIST LI JINGĪBED MAN-NIFS		
Salmeterol	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	L-għoti fl-istess ħin ta' salmeterol u idelalisib mhuwiex rakkomandat. Il-kombinazzjoni tista' tirriżulta f' riskju miżjud ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari assoċjati ma' salmeterol, li jinkludu titwil tal-QT, palpitazzjonijiet, u takikardija tas-sinus.
INIBITURI TA' PHOSPHODIESTERASE		
Sildenafil	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Għal pressjoni għolja arterjali pulmonari: Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' sildenafil.
Tadalafil	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Għandu jkun hemm kawtela, li tinkludi konsiderazzjoni ta' tnaqqis fid-doża, meta tadalafil u idelalisib jingħataw flimkien. Għal disfunzjoni erettili:
Sildenafil, tadalafil	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Attenzjoni partikulari għandha tingħata u jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża meta tingħata riċetta għal sildenafil jew tadalafil ma' idelalisib b' monitoraġġ miżjud għal avvenimenti avversi.
SEDATTIVI/MEDIĊINI IPNOTIĊI		
Midazolam (orali), triazolam	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' midazolam (orali) u triazolam.
Buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ tal-koncentrazzjoni ta' sedattivi/mediċini ipnotiċi hu rakkomandat u tnaqqis fid-doża jista' jiġi kkunsidrat.

Substrati ta' CYP2C8

In vitro, idelalisib kemm inibixxa kif ukoll induċa CYP2C8, imma mhux magħruf jekk dan jittraduċix għal effett *in vivo* fuq substrati ta' CYP2C8. Il-kawtela hi rakkomandata jekk Zydelig jintuża flimkien ma' mediċini b'indici terapewtiku dejjaq li huma substrati ta' CYP2C8 (paclitaxel).

Substrati ta' enzimi induċibbli (eż., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 u UGT)

In vitro, idelalisib kien induttur ta' diversi enzimi, u riskju għal esponiment imnaqqas u għalhekk effikaċja mnaqqsa ta' substrati ta' enzimi induċibbli bħal CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 u UGT ma jistax jiġi eskluż. Il-kawtela hi rakkomandata jekk Zydelig jintuża flimkien ma' mediċini b'indici terapewtiku dejjaq li huma substrati ta' dawn l-enzimi (warfarin, phenytoin, S-mephenytoin).

Substrati ta' BCRP, OATP1B1, OATP1B3 u P-gp

L-ghoti flimkien ta' dozi multipli ta' idelalisib 150 mg darbtejn kuljum lil individwi b'saħħithom irriżulta f'esponimenti komparabbli għal rosuvastatin (AUC ta' 90% CI: 87, 121) u digoxin (AUC ta' 90% CI: 98, 111), ma jissuġġerixxi l-ebda inibizzjoni klinikament rilevanti ta' BCRP, OATP1B1/1B3 jew P-gp sistematiku minn idelalisib. Riskju għal inibizzjoni ta' P-gp fil-passaġġ gastrointestinali, li jista' jirriżulta f'esponiment miżjud ta' substrati sensitivi għal P-gp intestinali bħal dabigatran etexilate, ma jistax jiġi eskluż.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / kontraċezzjoni

Ibbażat fuq sejbiet fl-animali, idelalisib jista' jikkawża ħsara lill-fetu. In-nisa jridu jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkun qed jieħdu Zydelig, u sa xahar wara li jtemmu t-trattament. Għalhekk, nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċettivi effettivi ħafna waqt li jkun qed jieħdu Zydelig u għal xahar wara li jwaqqfu t-trattament. Bħalissa mhux magħruf jekk idelalisib jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali, u għalhekk nisa li jkun qad jużaw kontraċettivi ormonali għandhom iżidu metodu barriera bħala t-tieni forma ta' kontraċezzjoni.

Tqala

M'hemm *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' idelalisib f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

L-użu ta' Zydelig mhux irrikkmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk idelalisib u l-metaboliti jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Zydelig.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli fuq il-bniedem dwar l-effett ta' idelalisib fuq il-fertilità. Studji fuq l-animali jindikaw il-potenzjal għal effetti ta' ħsara ta' idelalisib fuq il-fertilità u fuq l-iżvilupp tal-fetu (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Zydelig m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-valutazzjoni ta' reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq żewġ studji (studju 312-0116 u studju 312-0119) ta' Fażi 3 u sitt studji ta' Fażi 1 u 2. Studju 312-0116 kien studju randomised, double-blind u kkontrollat bi placebo li fih 110 individwu b'CLL ittrattati fil-passat irċevew idelalisib + rituximab. Flimkien ma' dan, 86 individwu minn dan l-istudju li kienu randomised biex jirċievu placebo + rituximab, komplew biex jirċievu idelalisib bħala sustanza unika fi studju ta' estensjoni (studju 312-0117). Studju 312-0119 kien studju randomised, ikkontrollat, open-label, li fih 173 individwu b'CLL ittrattati fil-passat, irċevew idelalisib + ofatumumab. L-istudji ta' Fażi 1 u 2 evalwaw is-sigurtà ta' idelalisib f'total ta' 536 individwu b'tumuri malinni ematoloġiċi, fosthom 400 individwu li rċevew idelalisib (kwalunkwe doża) bħala sustanza unika u 136 individwu li rċevew idelalisib f'kombinazzjoni ma' antikorp monoklonali anti-CD20 (rituximab jew ofatumumab).

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati b'idelalisib waħdu jew f'kombinazzjoni ma' antikorpi monoklonali anti-CD20 (rituximab jew ofatumumab) huma pprovduti fil-qosor f'Tabella 2. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: 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 $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati fi studji kliniċi f'individwi b'tumuri malinni ematoloġiċi li kienu qed jirċievu idelalisib u wara t-tqegħid fis-suq

Reazzjoni	Kwalunkwe Grad	Grad ≥ 3
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		
Infezzjonijiet (inkluż pulmonite kkawżata minn <i>Pneumocystis jirovecii</i> u CMV)*	Komuni ħafna	Komuni ħafna
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>		
Newtropenija	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Limfoċitożi**	Komuni ħafna	Komuni ħafna
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>		
Pulmonite	Komuni	Komuni
Pulmonite organizzattiva****	Mhux komuni	Mhux komuni
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>		
Dijarea/kolite	Komuni ħafna	Komuni ħafna
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>		
Żieda fit-transaminase	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Ħsara epatoċellulari	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>		
Raxx***	Komuni ħafna	Komuni
Sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolisi epidermali tossika****	Rari	Rari
Reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS)****	Mhux magħruf	Mhux magħruf
<i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>		
Deni	Komuni ħafna	Komuni
<i>Investigazzjonijiet</i>		
Żieda ta' triglycerides	Komuni ħafna	Komuni

* Komposti minn infezzjonijiet opportunistiċi kif ukoll infezzjonijiet ikkawżati minn batterji u viruses bħal pulmonite, bronkite, u sepsi.

** Il-limfoċitozi kkawżata minn idelalisib m'għandhiex titqies bħala marda progressiva fin-nuqqas ta' sejbiet kliniċi oħra (ara sezzjoni 5.1).

*** Jinkludi t-termini preferuti dermatite bil-qxur ġeneralizzata, reazzjoni avversa fil-ġilda kkawżata mill-medicina, raxx, raxx eritematiku, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx pruritiku, raxx bil-ponot, raxx bl-inafet, nuffata, qoxra fuq ġilda infjammata, u raxx bil-qxur.

**** Osservati fid-*data* ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.4)

B'mod globali kienu osservati frekwenzi oġġla ta' infezzjonijiet, inklużi infezzjonijiet ta' Grad 3 u 4, fil-partijiet tal-istudju dwar idelalisib meta mqabbla mal-partijiet tal-istudju tal-kontroll tal-istudji kliniċi ta' idelalisib. Dawk osservati bl-aktar mod frekwenti kienu infezzjonijiet fis-sistema respiratorja u avvenimenti settiċi. F'hafna każijiet, il-patoġenu ma kienx identifikat; madankollu, kemm patoġeni konvenzjonali kif ukoll opportunistiċi, inkluż PJP u CMV, kienu fost dawk identifikati. Kważi l-infezzjonijiet kollha ta' PJP, inklużi każijiet fatali, sehhew fl-assenza ta' profilassi ta' PJP. Kien hemm każijiet ta' PJP wara li twaqqaf it-trattament b'idelalisib.

Raxx

Ir-raxx kien ġeneralment hafif għal moderat u wassal għal twaqqif tat-trattament fi 2.1% tal-individwi. Fi studji 312-0116/0117 u 312-0119, raxx (irrapportat bħala dermatite bil-qxur ġeneralizzata, reazzjoni avversa fil-ġilda kkawżata mill-medicina, raxx, raxx eritematiku, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx pruritiku, raxx bil-ponot, raxx bl-inafet, nuffata u qoxra fuq ġilda infjammata) sehh f'31.1% tal-individwi li rċew idelalisib + antikorp monoklonali anti-CD20 (rituximab jew ofatumumab) u 8.2% li rċew antikorp monoklonali anti-CD20 biss (rituximab jew ofatumumab). Minn dawn, 5.7% li rċew idelalisib + antikorp monoklonali anti-CD20 (rituximab jew ofatumumab) u 1.5% li rċew antikorp monoklonali anti-CD20 biss (rituximab jew ofatumumab) kellhom raxx ta' Grad 3, u ebda individwu ma kellu reazzjoni avversa ta' Grad 4. Normalment, ir-raxx għadda bit-trattament (eż. steroidi topiċi u/jew orali, diphenhydramine) u hekk kif id-doża twaqqfet għal każijiet severi (ara sezzjoni 5.3, fototossicità).

Reazzjonijiet Severi tal-Ġilda (ara sezzjoni 4.4)

Każijiet ta' SJS, TEN u DRESS sehhew meta idelalisib ingħata fl-istess hin ma' prodotti medicinali oħrajn assoċjati ma' dawn is-sindromi (bendamustine, rituximab, allopurinol, amoxicillin, u sulfamethoxazole/trimethoprim). SJS jew TEN sehhew fi żmien xahar mill-kombinazzjoni medicinali u kkawżaw riżultati fatali.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossicità (ara sezzjoni 4.8). Trattament ta' doża eċċessiva b'Zydelig jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' appoġġ inkluż monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll osservazzjoni tal-istatus kliniku tal-pazjent.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħrajn,
Kodiċi ATC: **L01EM01**

Mekkanizmu ta' azzjoni

Idelalisib jinibixxi l-phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ (PI3K δ), li huwa iperattiv f' tumuri malinni tač-čellula B u huwa importanti hafna għal bosta passaġġi ta' sinjalazzjoni li jikkawżaw proliferazzjoni, sopravivenza, *homing*, u żamma ta' ċelluli malinni fit-tessuti limfatiċi u l-mudullun. Idelalisib huwa inibitur selettiv ta' adenosine-5'-triphosphate (ATP) li jintrabat mad-dominju katalitiku ta' PI3K δ , li jwassal għall-inibizzjoni tal-fosforilazzjoni ta' phosphatidylinositol, messagġier sekondarju tal-lipidi importanti, u l-prevenzjoni ta' fosforilazzjoni ta' Akt (proteina kinase B).

Idelalisib jinduċi apoptozi u jinibixxi l-proliferazzjoni flinji ta' ċelluli derivati minn ċelluli B malinni u f' ċelluli primarji tat-tumur. Permezz tal-inibizzjoni ta' sinjalazzjoni tar-riċetturi chemokine CXCR4 u CXCR5 indotta minn chemokines CXCL12 u CXCL13, rispettivament, idelalisib jinibixxi *homing* u żamma ta' ċelluli B malinni fil-mikro-ambjent tat-tumur inklużi t-tessuti limfatiċi u l-mudullun.

L-ebda spjegazzjonijiet mekkanistiċi għall-iżvilupp tar-reżistenza għat-trattament b'idelalisib ma ġew identifikati mill-istudji kliniċi. M'hemmx investigazzjoni addizzjonali pplanata dwar dan is-sugġett fl-istudji kurrenti dwar ċelluli B malinni.

Effetti farmakodinamiċi

Elettrokardjografici

L-effett ta' idelalisib (150 mg u 400 mg) fuq l-intervall QT/QTc kien evalwat fi studju crossover ikkontrollat bi placebo u b'mod pożittiv (moxifloxacin 400 mg) fuq 40 individwu f'saħħithom. F'doża li hija 2.7 drabi d-doża massima rakkomandata, idelalisib ma tawwalx l-intervall QT/QTc (jigifieri, < 10 ms).

Limfoċitozi

Mal-bidu ta' idelalisib, kienet osservata zieda temporanja fl-għadd tal-limfoċiti (jigifieri, zieda ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi u 'l fuq mill-għadd assolut tal-limfoċiti ta' 5,000/mcL). Din isseħh f'madwar żewġ terzi tal-pazjenti b'CLL ittrattati b'monoterapija ta' idelalisib u fi kwart tal-pazjenti b'CLL ittrattati b'terapija kombinata ta' idelalisib. Il-bidu ta' limfoċitozi iżolata jseħh tipikament matul l-ewwel ġimagħtejn ta' terapija b'idelalisib u hafna drabi huwa assoċjat ma' tnaqqis tal-limfadenopatija. Din il-limfoċitozi osservata hija effett farmakodinamiku u m'għandhiex titqies bħala marda progressiva fin-nuqqas ta' sejbiet kliniċi oħra.

Effikaċja klinika f'lewkimja limfoċitika kronika

Idelalisib f'kombinazzjoni ma' rituximab

L-Istudju 312-0116 kien studju randomised, double-blind u kkontrollat bi placebo ta' Fażi 3 fuq 220 individwu b'CLL ittrattati fil-passat li kienu jeħtieġu trattament iżda ma kinux meqjusa addattati għal kimoterapija ċitotossika. L-individwi kienu randomised 1:1 biex jirċievu 8 ċikli ta' rituximab (l-ewwel ċiklu f'375 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem [BSA - *body surface area*], ċikli sussegwenti f'500 mg/m² BSA) f'kombinazzjoni ma' placebo orali darbtejn kuljum jew ma' idelalisib 150 mg meħud darbtejn kuljum sakemm il-marda pprogressat jew kien hemm tossiċità inaċċettabbli.

L-età medjana kienet ta' 71 sena (firxa: 47 sa 92) b'78.2% tal-individwi li kellhom aktar minn 65 sena; 65.5% kienu rġiel, u 90.0% kienu bojod; 64.1% kellhom stadju Rai ta' III jew IV, u 55.9% kellhom Binet Stadju C. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kellhom fatturi pronostiċi ċitogeniċi avversi: 43.2% kellhom tħassir kromosomali ta' 17p u/jew mutazzjoni fil-proteina 53 tat-tumur (*TP53 - tumour protein 53*), u 83.6% kellhom ġeni mingħajr mutazzjoni għar-reġjun varjabbli tal-katina tqila tal-immunoglobulina (*IGHV - immunoglobulin heavy chain variable region*). Iż-żmien medjan mid-dijanosi ta' CLL sa randomisation kien ta' 8.5 snin. L-individwi kellhom punteġġ ta' Skala Kumulattiva tal-Klassifikazzjoni tal-Marda (CIRS - *Cumulative Illness Rating Scale*) medjan ta' 8. L-għadd medjan ta' terapiji preċedenti kien ta' 3.0. Kwazi l-individwi kollha (95.9%) kienu rċevew antikorpi monoklonali anti-CD20 qabel. Il-punt finali primarju kien sopravivenza mingħajr

progressjoni (PFS - *progression free survival*). Riżultati tal-effikaċja huma murija fil-qosor f'Tabelli 3 u 4. Il-kurva ta' Kaplan-Meier għal PFS hi pprovduta f'Figura 1.

Meta mqabbla ma' rituximab + plaċebo, it-trattament b'idelalisib + rituximab wassal għal titjib statistikament sinifikanti u li jagħmel sens mil-lat kliniku fil-benesseri fiżiku, il-benesseri soċjali, il-benesseri funzjonali, kif ukoll fis-sottoskali speċifiċi għal-lewkimja tal-Evalwazzjoni Funzjonali tal-Kura għall-Kanċer: strumenti tal-Lewkemija (FACT-LEU - *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*), u f'titjib statistikament sinifikanti u li jagħmel sens mil-lat kliniku fl-ansjetà, depressjoni u attivitajiet normali kif imkejla mill-istrument *EuroQoL Five-Dimensions* (EQ-5D).

Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju 312-0116

	Idelalisib + R N = 110	Plaċebo + R N = 110
PFS Medjan (xhur) (95% CI)	19.4 (12.3, NR)	6.5 (4.0, 7.3)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.15 (0.09, 0.24)	
Valur p	< 0.0001	
ORR* n (%) (95% CI)	92 (83.6%) (75.4, 90.0)	17 (15.5%) (9.3, 23.6)
Proporzjon ta' odds (95% CI)	27.76 (13.40, 57.49)	
Valur p	< 0.0001	
LNR** n/N (%) (95% CI)	102/106 (96.2%) (90.6, 99.0)	7/104 (6.7%) (2.7, 13.4)
Proporzjon ta' odds (95% CI)	225.83 (65.56, 777.94)	
Valur p	< 0.0001	
OS[^] Medjan (xhur) (95% CI)	NR (NR, NR)	20.8 (14.8, NR)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.34 (0.19, 0.60)	
Valur p	0.0001	

CI: intervall ta' kunfidenza; R: rituximab; n: l-għadd ta' individwi li rrispondew, N: l-għadd ta' individwi f'kull grupp; NR: ma ntlahaqx. L-analiżi ta' PFS, ir-rata ta' rispons globali (ORR - *overall response rate*) u r-rata ta' rispons tal-glandoli limfatiċi (LNR - *lymph node response rate*) kienu bbażati fuq evalwazzjoni minn kumitat ta' analiżi indipendenti (IRC - *independent review committee*).

* ORR definit bħala l-proporzjon ta' individwi li kisbu rispons totali (CR – *complete response*) jew rispons parzjali (PR - *partial response*) abbażi tal-kriterji ta' rispons tan-*National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) tal-2013 u Cheson (2012).

** LNR definit bħala l-proporzjoni ta' individwi li kisbu tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fit-total tal-multiplikazzjoni tal-akbar dijometri perpendikulari ta' lezjonijiet indiċi. F'din l-analiżi ġew inkluzi biss individwi li kellhom kemm valutazzjonijiet fil-linja bażi kif ukoll \geq valutazzjoni waħda li setgħet tiġi evalwata wara l-linja bażi.

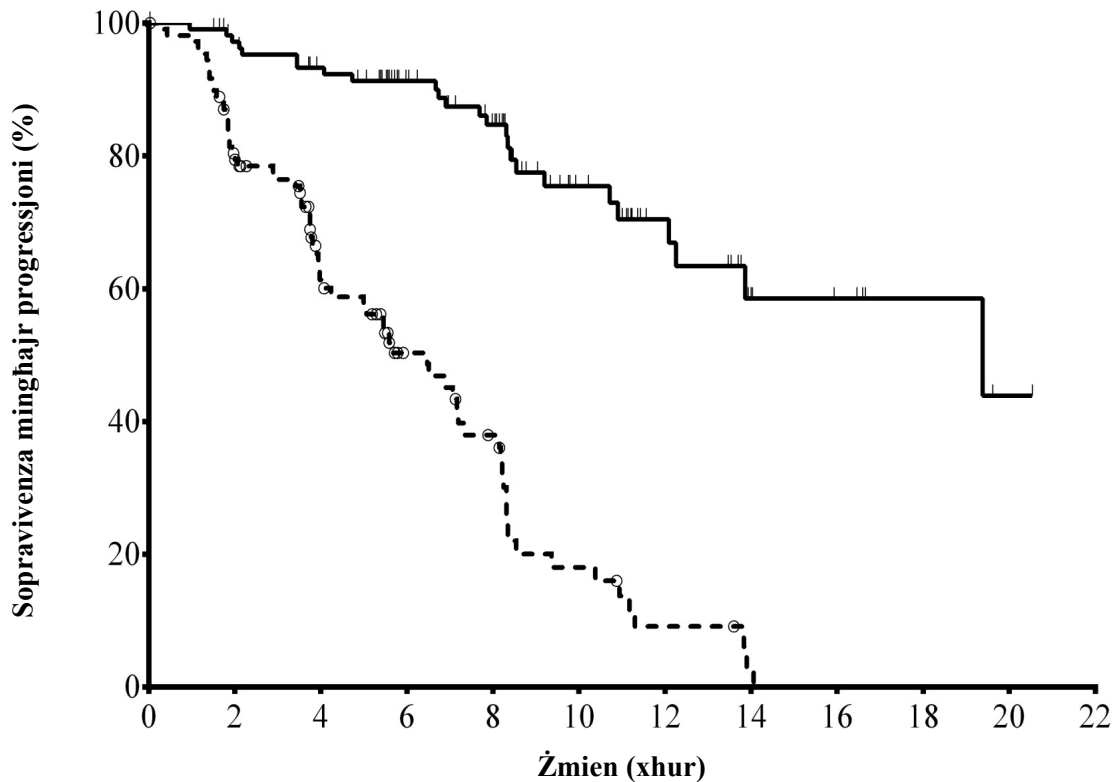
[^] Analiżi tas-sopravivenza globali (OS – *overall survival*) tinkludi *data* minn individwi li rċievew plaċebo + R fl-istudju 312-0116 u sussegwentement irċievew idelalisib fi studju ta' estensjoni, ibbażat fuq analiżi intent-to-treat.

Tabella 4: Sommarju tal-PFS u r-rati ta' rispons f'sottogruppi speċifikati minn qabel mill-istudju 312-0116

	Idelalisib + R N = 46	Plaċebo + R N = 49
Thassir ta' 17p/mutazzjoni ta' TP53		
Medjan ta' PFS (xhur) (95% CI)	NR (12.3, NR)	4.0 (3.7, 5.7)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.13 (0.07, 0.27)	
ORR (95% CI)	84.8% (71.1, 93.7)	12.2 (4.6, 24.8)
IGHV mingħajr mutazzjoni		
Medjan ta' PFS (xhur) (95% CI)	19.4 (13.9, NR)	5.6 (4.0, 7.2)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.14 (0.08, 0.23)	
ORR (95% CI)	82.4% (73.0, 89.6)	15.1% (8.5, 24.0)
Età ≥ 65 sena		
Medjan ta' PFS (xhur) (95% CI)	19.4 (12.3, NR)	5.7 (4.0, 7.3)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.14 (0.08, 0.25)	
ORR (95% CI)	84.3% (75.0, 91.1)	16.9% (9.5, 26.7)

CI: intervall ta' kunfidenza; R: rituximab; N: l-għadd ta' individwi f'kull grupp; NR: ma ntlahaqx

Figura 1: Kurva ta' Kaplan Meier ta' PFS minn studju 312-0116 (popolazzjoni intent-to-treat)



N f'riskju (Avvenimenti)

Idelalisib + R	110 (0)	101 (3)	93 (7)	73 (9)	59 (14)	31 (19)	20 (21)	9 (24)	7 (24)	4 (24)	1 (25)	0 (25)
Plaċebo + R	110 (0)	84 (21)	48 (38)	29 (46)	20 (53)	9 (63)	4 (67)	1 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)

Sinjali solidu: idelalisib + R (N = 110), sinjal maqtugħ: plaċebo + R (N = 110)

R: rituximab; N: l-għadd ta' individwi f'kull grupp

L-analiżi ta' PFS għet ibbażata fuq evalwazzjoni minn IRC. Għal individwi fil-grupp tal-plaċebo + R, is-sommarju jinkludi *data* sal-ewwel dożaġġ ta' idelalisib fi studju ta' estensjoni.

Fl-istudju 101-08/99 ħadu sehem 64 individwu b'CLL li ma kinitx ittrattata qabel, fosthom 5 individwi b'limfoma limfoċitika żgħira (SLL - *small lymphocytic lymphoma*). L-individwi rċevew idelalisib 150 mg darbtejn kuljum u rituximab 375 mg/m² BSA fil-ġimgħa għal 8 doži. L-ORR kienet ta' 96.9%, b'12-il CRs (18.8%) u 50 PRs (78.1%); inkluż 3 CRs u 6 PRs fl-individwi bi tħassir ta' 17p u/jew mutazzjoni ta' *TP53* u 2 CRs u 34 PRs f'individwi b'*IGHV* mingħajr mutazzjoni. It-tul medjan tar-rispons (DOR – *duration of response*) ma ntlahaqx.

Idelalisib f'kombinazzjoni ma' ofatumumab

Studju 312-0119 kien studju randomised ta' Fazi 3, open-label, multiċentriku, b'grupp parallel, li sar fuq 261 individwu b'CLL ittrattati fil-passat, li kellhom limfadenopatija li setgħet titkejjel, kienu jeħtieġu t-trattament, u kellhom progressjoni ta' CLL < 24 xahar minn meta lestew l-aħħar terapija preċedenti. L-individwi kienu randomised fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu idelalisib 150 mg darbtejn kuljum u 12-il infużjoni ta' ofatumumab fuq perjodu ta' 24 ġimgħa, jew 12-il infużjoni ta' ofatumumab biss fuq perjodu ta' 24 ġimgħa. L-ewwel infużjoni ta' ofatumumab ingħatat f'doża ta' 300 mg u tkomplet f'doża ta' jew 1,000 mg fil-grupp ta' idelalisib + ofatumumab, jew f'doża ta' 2,000 mg fil-grupp ta' ofatumumab biss, kull ġimgħa għal 7 doži, u mbagħad kull 4 ġimgħat għal 4 doži. Idelalisib ittiehed sakemm il-marda pprogressat jew kien hemm tossiċità inaċċettabbli.

L-età medjana kienet ta' 68 sena (medda: 61 sa 74) b'64.0% tal-individwi li kellhom aktar minn 65 sena; 71.3% kienu rġiel, u 84.3% kienu bojod; 63.6% kellhom stadju Rai ta' III jew IV, u 58.2% kellhom Binet Stadju Ċ. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kellhom fatturi pronjoċiċi ċitogenetiċi avversi: 39.5% kellhom tħassir kromosomali 17p u/jew mutazzjoni *TP53*, u 78.5% kellhom ġeni mingħajr

mutazzjoni għal *IGHV*. Iż-żmien medjan mid-dijanjsi kien ta' 7.7 snin. L-individwi kellhom punteġġ medjan ta' CIRS ta' 4. L-għadd medjan ta' terapiji preċedenti kien ta' 3.0. Il-punt finali primarju kien PFS. Riżultati tal-effikaċja huma murija fil-qosor f'Tabelli 5 u 6. Il-kurva ta' Kaplan-Meier għal PFS hi pprovduta f'Figura 2.

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju 312-0119

	Idelalisib + O N = 174	Ofatumumab N = 87
PFS Medjan (xhur) (95% CI)	16.3 (13.6, 17.8)	8.0 (5.7, 8.2)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.27 (0.19, 0.39)	
Valur p	< 0.0001	
ORR* n (%) (95% CI)	131 (75.3%) (68.2, 81.5)	16 (18.4%) (10.9, 28.1)
Proporzjon ta' odds (95% CI)	15.94 (7.8, 32.58)	
Valur p	< 0.0001	
LNR** n/N (%) (95% CI)	153/164 (93.3%) (88.3, 96.6)	4/81 (4.9%) (1.4, 12.2)
Proporzjon ta' odds (95% CI)	486.96 (97.91, 2,424.85)	
Valur p	< 0.0001	
OS Medjan (xhur) (95% CI)	20.9 (20.9, NR)	19.4 (16.9, NR)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.74 (0.44, 1.25)	
Valur p	0.27	

CI: intervall ta' kunfidenza; O: ofatumumab; n: l-għadd ta' individwi li rrispondew; N: l-għadd ta' individwi f'kull grupp; NR: ma ntlahaqx. L-analiżi ta' PFS, ir-rata ta' rispons globali (ORR) u r-rata ta' rispons tal-glandoli limfatiċi (LNR) kienu bbażati fuq evalwazzjoni minn kumitat ta' analiżi indipendenti (IRC).

* ORR definit bħala l-proporzjon ta' individwi li kisbu rispons totali (CR) jew rispons parzjali (PR) u żammew ir-rispons tagħhom għal mill-inqas 8 ġimgħat.

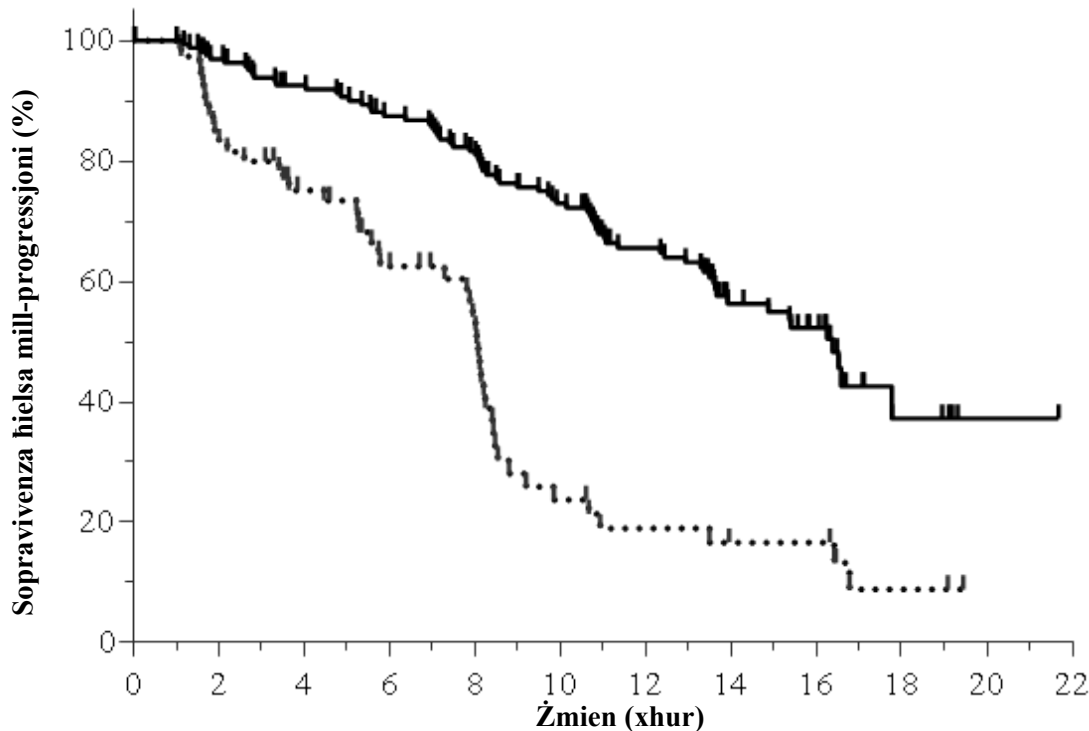
** LNR definit bħala l-proporzjon ta' individwi li kisbu tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fit-total tal-multiplikazzjoni tal-akbar dijametri perpendikulari ta' leżjonijiet indiċi. F'din l-analiżi ġew inkluzi biss individwi li kellhom kemm valutazzjonijiet fil-linja bażi kif ukoll \geq valutazzjoni waħda li setgħet tiġi evalwata wara l-linja bażi.

Tabella 6: Sommarju tal-PFS u rati ta' rispons f'sottogruppi speċifikati minn qabel mill-istudju 312-0119

	Idelalisib + O N = 70	Ofatumumab N = 33
Thassir ta' 17p/mutazzjoni ta' TP53		
Medjan ta' PFS (xhur) (95% CI)	13.7 (11.0, 17.8)	5.8 (4.5, 8.4)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.32 (0.18, 0.57)	
ORR (95% CI)	72.9% (60.9, 82.8)	15.2% (5.1, 31.9)
IGHV mingħajr mutazzjoni	N = 137	N = 68
Medjan ta' PFS (xhur) (95% CI)	14.9 (12.4, 17.8)	7.3 (5.3, 8.1)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.25 (0.17, 0.38)	
ORR (95% CI)	74.5% (66.3, 81.5)	13.2% (6.2, 23.6)
Età ≥ 65 sena	N = 107	N = 60
Medjan ta' PFS (xhur) (95% CI)	16.4 (13.4, 17.8)	8.0 (5.6, 8.4)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.30 (0.19, 0.47)	
ORR (95% CI)	72.0% (62.5, 80.2)	18.3% (9.5, 30.4)

CI: intervall ta' kunfidenza; O: ofatumumab; N: għadd ta' individwi f'kull grupp

Figura 2: Kurva ta' Kaplan Meier ta' PFS minn studju 312-0119 (popolazzjoni intent-to-treat)



N f'riskju (Avvenimenti)

Idelalisib + O	174 (0)	162 (6)	151 (13)	140 (22)	129 (31)	110 (45)	82 (57)	44 (67)	37 (70)	7 (76)	1 (76)	0 (76)
Ofatumumab	87 (0)	60 (14)	47 (21)	34 (30)	26 (34)	11 (49)	8 (51)	6 (52)	6 (52)	2 (54)	0 (54)	0 (54)

Sinjal solidu: idelalisib + O (N = 174), sinjal maqtugħ: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: l-għadd ta' individwi f'kull grupp

Effikaċja klinika f'limfoma follikulari

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' idelalisib kienu evalwati fi studju kliniku b'fergħa unika u multiċentriku (studju 101-09) li sar fuq 125 individwu b'limfoma indolenti mhux ta' Hodgkin taċ-ċellula B (iNHL – *indolent non-Hodgkin lymphoma*, inkluż: FL, n = 72; SLL, n = 28; limfoma limfoplasmatika/makroglobulinemija ta' Waldenström [LPL/WM - *lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinaemia*], n = 10; u limfoma taż-żona marginali [MZL - *marginal zone lymphoma*], n = 15). L-individwi kollha kienu reżistenti għal rituximab u 124 mill-125 individwu kienu reżistenti għal mill-inqas sustanza alkilatika waħda. Mija u tnax (89.6%)-il individwu kienu reżistenti għall-aħhar kors tagħhom qabel ma daħlu fl-istudju.

Mill-125 individwu li ħadu sehem, 80 (64%) kienu rġiel, l-età medjana kienet ta' 64 sena (firxa: 33 sa 87), u 110 (89%) kienu bojod. Individwi li rċevew 150 mg ta' idelalisib darbtejn kuljum mill-ħalq sakemm kien hemm evidenza li l-marda tippgressa jew tossiċità inaċċettabbli.

Il-punt finali primarju kien l-ORR definit bħala l-proporzjon ta' individwi li kisbu CR jew PR (abbażi tal-Kriterji Riveduti ta' Rispons għal Limfoma Malinna [Cheson]), u, għall-individwi b'makroglobulinemija ta' Waldenström, rispons minuri (MR - *minor response*) (abbażi tal-Valutazzjoni tar-Rispons għal makroglobulinemija ta' Waldenström [Owen]). Id-DOR kien punt finali sekondarju u kien definit bħala ż-żmien mill-ewwel rispons dokumentat (CR, PR, jew MR) għall-ewwel dokumentazzjoni tal-progressjoni tal-marda jew mewt minn kwalunkwe kawża. Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 7.

Tabella 7: Sommarju tal-effikaċja fl-Istudju 101-09 (evalwazzjoni IRC)

Karatteristika	Koorti ta' iNHL globali (N=125) n (%)	Sottosett ta' FL (N=72) n (%)
ORR* CI ta' 95%	72 (57.6%) 48.4 – 66.4	40 (55.6%) 43.4 – 67.3
Kategorija ta' rispons*† CR PR	13 (10.4%) 58 (46.4%)	12 (16.7%) 28 (38.9%)
DOR (xhur) medjan (CI ta' 95%)	12.5 (7.4, 22.4)	11.8 (6.2, 26.9)
PFS (xhur) medjan (CI ta' 95%)	11.1 (8.3, 14.0)	11.0 (8.0, 14.0)
OS (xhur) medjan (CI ta' 95%)	48.6 (33.9, 71.7)	61.2 (38.1, NR)

CI: intervall ta' kunfidenza, n: l-għadd ta' individwi li rrispondew

NR: ma ntlahqitx

* Rispons kif stabbilit minn kumitat ta' analiżi indipendenti (IRC - *independent review committee*) fejn ORR = rispons totali (CR) + rispons parzjali (PR) + rispons minuri (MR - *minor response*) f'individwi b'WM.

† Fil-koorti ta' iNHL globali, individwu wiehed (0.6%) b'WM kellu l-aħjar rispons globali ta' MR

Id-DOR medjan għall-individwi kollha kien ta' 12.5 xhur (12.5 xhur għal individwi b'SLL, u 11.8 xhur għal individwi b'FL, 20.4 xhur għal individwi b'LPL/WM u 18.4 xhur għal individwi b'MZL). Fost il-122 individwu li kellhom glandoli limfatiċi li setgħu jitkejlu kemm fil-linja bażi kif ukoll wara l-linja bażi, 71 individwu (58.2%) kisbu tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi fit-total tal-multiplikazzjoni tad-dijametri (SPD - *sum of the products of the diameters*) ta' leżjonijiet indiċi. Mit-53 individwu li ma rrispondewx, 41 (32.8%) kellhom marda stabbli, 10 (8.0%) kellhom marda progressiva, u 2 (1.6%) ma setgħux jiġu evalwati. L-OS medjana, li jinkludi segwitu fit-tul għall-125 individwu kollha, kienet ta' 48.6 xhur. L-OS medjana, li tinkludi segwitu fit-tul għall-individwi kollha b'FL, kienet ta' 61.2 xhur.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudju b'idelalisib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' neoplażmi maturi taċ-ċellula B (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-għoti ta' doża unika ta' idelalisib mill-ħalq, il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plasma kienu osservati minn sagħtejn sa 4 sigħat wara d-doża taht kondizzjonijiet mitmugħa u wara 0.5 sa 1.5 siegħa taht kondizzjonijiet ta' sawm.

Wara għoti ta' 150 mg darbtejn kuljum ta' idelalisib, il-medda tas- C_{max} medja u tal-AUC medja fi stat fiss kienu 1,953 (272; 3,905) ng/mL u 10,439 (2,349; 29,315) ng•h/mL għal idelalisib u 4,039 (669; 10,897) ng/mL u 39,744 (6,002; 119,770) ng•h/mL għal GS-563117, rispettivament. L-esponimenti fil-plażma (C_{max} u AUC) għal idelalisib huma bejn wiehed u ieħor proporzjonali għal doża bejn 50 mg u 100 mg u inqas milli proporzjonali mad-doża oghla minn 100 mg.

Effetti tal-ikel

Relattiv għall-kondizzjonijiet ta' sawm, l-għoti fi stadju bikri ta' żvilupp ta' formulazzjoni tal-kapsula ta' idelalisib ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam ma wassal għall-ebda tibdil fis- C_{max} u zieda ta' 36% fl-AUC_{inf} medju. Idelalisib jista' jingħata mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Distribuzzjoni

Idelalisib huwa 93% sa 94% marbut mal-proteini tal-plasma tal-bniedem f'koncentrazzjonijiet osservati klinikament. Il-proporzjon medju tal-koncentrazzjoni tad-demem għall-plasma kien ta' madwar 0.5. Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni għal idelalisib (medju) kien madwar 96 L.

Bijotrasformazzjoni

Idelalisib huwa metabolizzat primarjament permezz ta' aldehyde oxidase, u fuq livell inqas permezz ta' CYP3A u UGT1A4. Il-metabolit primarju u l-uniku wieħed li jiċċirkola, GS-563117, huwa inattiv kontra PI3Kδ.

Eliminazzjoni

Il-half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' idelalisib kienet ta' 8.2 (medda: 1.9; 37.2) sigħat u l-eliminazzjoni apparenti ta' idelalisib kienet ta' 14.9 (medda: 5.1; 63.8) L/h wara l-ghoti ta' idelalisib 150 mg darbtejn kuljum mill-ħalq. Wara doża unika ta' 150 mg ta' idelalisib ittikkettat b'¹⁴C mill-ħalq, madwar 78% u 15% kien eliminat fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Idelalisib mhux mibdul ammonta għal 23% tar-radjuattività totali rkuprata fl-awrina fuq 48 siegħa u 12% tar-radjuattività totali rkuprata fl-ippurgar fuq 144 siegħa.

Data dwar l-interazzjonijiet in vitro

Data in vitro indikat li idelalisib mhuwiex inibitur tal-enzimi metabolizzanti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, jew UGT1A1, jew tat-trasportaturi OAT1, OAT3, jew OCT2.

GS-563117 mhuwiex inibitur tal-enzimi metabolizzanti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 jew UGT1A1, jew tat-trasportaturi P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, jew OCT2.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess u razza

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li s-sess u r-razza ma kellhom l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-espożizzjonijiet għal idelalisib jew GS-563117.

Anzjani

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li l-età ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-espożizzjonijiet għal idelalisib jew GS-563117, inklużi individwi anzjani (età minn 65 sena 'l fuq), meta mqabbla ma' individwi iżgħar.

Indeboliment renali

Sar studju tal-farmakokinetika u s-sigurtà ta' idelalisib fuq individwi f'saħħithom u fuq individwi b'indeboliment renali sever (CrCl stmata 15 sa 29 mL/min). Wara l-ghoti ta' doża unika ta' 150 mg, ma kien osservat l-ebda tibdil klinikament rilevanti fl-espożizzjonijiet għal idelalisib jew GS-563117 f'individwi b'indeboliment renali sever meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom.

Indeboliment epatiku

Sar studju tal-farmakokinetika u s-sigurtà ta' idelalisib fuq individwi f'saħħithom u fuq individwi b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh Klassi B) jew sever (Child-Pugh Klassi C). Wara doża unika ta' 150 mg, l-AUC ta' idelalisib (total, i.e., marbuta flimkien ma' mhux marbuta) kienet ~60% oghla f'indeboliment moderat u sever meta mqabbla ma' kontrolli mqabbla. L-AUC ta' idelalisib (mhux marbut), wara li jiġu kkunsidrati d-differenzi fit-twahħil mal-proteina, kien ta' ~80% (1.8 darbjet) oghla f'indeboliment moderat u ~152% (2.5 darbjet) oghla f'indeboliment sever meta pparagunat ma' kontrolli mqabbla.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' idelalisib f'individwi pedjatriki ma gietx stabbilita (ara sezzjoni 4.2).

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

Tossiçità minn doži ripetuti

Idelalisib wassal għal tnaqqis tal-limfojde fil-milsa, timu, nodi limfatiçi u tessut tal-limfojde assoçjat mal-imsaren. B'mod ġenerali, żoni dipendenti fuq il-B-limfoçiti kienu affettwati aktar minn żoni dipendenti fuq it-T-limfoçiti. Fil-firien, idelalisib għandu l-potenzjal li jinibixxi risponsi ta' antikorpji T-dipendenti. Madankollu, idelalisib ma inibixxix ir-rispons tal-ospitu normali għal *Staphylococcus aureus* u ma ħarrax l-effett majelosuppressiv ta' cyclophosphamide. Idelalisib mhuwiex meqjus li għandu attività immunosuppressiva wiesgħa.

Idelalisib wassal għal tibdiliet infjammatorji kemm fil-firien kif ukoll fil-klieb. Fi studji li damu sa 4 ġimgħat fil-firien u fil-klieb, ġiet osservata nekrozi epatika f'7 u 5 darbiet l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC, rispettivament. Iż-żidiet fit-transaminase fis-serum ikkorrelataw man-nekrozi epatika fil-klieb, iżda ma ġewx osservati fil-firien. Ebda indeboliment epatiku jew żieda kronika fit-transaminase ma ġiet osservata fil-firien jew fil-klieb fi studji li damu 13-il ġimgħa jew aktar.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Idelalisib ma kkawżax mutazzjonijiet fl-analiżi tal-mutagenesi fil-mikrobi (Ames), ma kienx klastoġeniku fl-analiżi *in vitro* tal-aberrazzjoni tal-kromożomi bl-użu ta' limfoçiti tad-demem periferali tal-bniedem, u ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni fl-istudju *in vivo* tal-mikronukleji tal-firien.

Karçinoġeniçità

Il-potenzjal karçinoġeniku ta' idelalisib ġie evalwat fi studju ta' 26 ġimgħa fuq il-ġrieden transġeniçi RasH2 u fi studju ta' sentejn fuq il-firien. Idelalisib ma kienx karçinoġeniku f'esponimenti sa 1.4/7.9 darbiet (raġel/mara) fil-ġrieden meta mqabbel mal-esponiment f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiçi li ngħataw id-doża rakkomandata ta' 150 mg darbtejn kuljum. Ġiet osservata żieda marbuta mad-doża f'tumuri f'ġemgħa ta' ċelluli mxerrdin mal-frixa b'incidenza baxxa f'firien irġiel f'esponimenti sa 0.4 darbiet meta mqabbla mal-esponiment tal-bniedem bid-doża rakkomandata; sejba simili ma ġietx osservata f'firien nisa f'marġni ta' esponiment ta' 0.62 darba.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u fuq l-iżvilupp

Fi studju tal-iżvilupp embrijofetali fil-firien, ġew osservati telf miżjud wara l-impjantazzjoni, malformazzjonijiet (nuqqas ta' vertebri kawdali u f'xi każijiet ukoll tal-vertebri sakrali), varjazzjonijiet skeletriçi u piż tal-ġisem tal-fetu aktar baxx. Il-malformazzjonijiet ġew osservati f'esponimenti li kienu minn 12-il darba oghla mill-espożizzjoni tal-bniedem ibbażat fuq l-AUC. L-effetti fuq l-iżvilupp embrijofetali ma ġewx investigati fit-tieni speçi.

Id-deġenerazzjoni tat-tubuli seminiferuži fit-testikoli ġiet osservata fi studji b'doži ripetuti ta' ġimgħtejn sa 13-il ġimgħa fi klieb u firien, iżda mhux fi studji ta' 26 ġimgħa u li damu iktar. Fi studju dwar il-fertilità fil-firien irġiel, ġie osservat tnaqqis fil-piż tal-epididimu u l-piż tat-testikoli iżda mingħajr l-ebda effetti avversi fuq il-parametri tat-tgħammir jew tal-fertilità, u l-ebda deġenerazzjoni jew telf fl-ispermatogenesi ma ġiet osservata. Il-fertilità fin-nisa ma ġietx affettwata fil-firien.

Fototossiçità

Evalwazzjoni ta' fototossiçità potenzjali fir-razza ta' ċelluli fibroblast murine embrijoniçi BALB/c 3T3 ma kinitx konklussiva għal idelalisib minħabba ċitotossiçità fl-assaġġ *in vitro*. Il-metabolit maġġuri, GS-563117, jista' jtejjeb il-fototossiçità meta ċ-ċelluli jiġu esposti fl-istess hin għad-dawl tal-UVA. Hemm riskju potenzjali li idelalisib, permezz tal-metabolit maġġuri tiegħu, GS-563117, jista' jikkawża fotosensittività f'pazjenti ttrattati.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Croscarmellose sodium
Sodium starch glycolate
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Polyvinyl alcohol (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553B)
Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

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

Flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE - *high density polyethylene*), b'għatu tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal, li fih 60 pillola miksija b'rita u qoton tal-polyester.

Kull kartuna fiha 1 flixxun.

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-igjijiet lokali.

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

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

EU/1/14/938/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Settembru, 2014

Data tal-aħħar tiġdid: 30 ta' April, 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) 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(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
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)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 8 xhur mill-awtorizzazzjoni. Sussegwentement, l-MAH għandu jippreżenta PSURs għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV 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' farmakoviġilanza ddettaljati 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 (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAL-KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zydelig 100 mg pilloli miksija b'rita
idelalisib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' idelalisib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sunset yellow FCF (E110), ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita
60 pillola miksija b'rita

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 jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET 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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

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

EU/1/14/938/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Zydelig 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zydelig 100 mg pilloli miksija b'rita
idelalisib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' idelalisib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sunset yellow FCF (E110), ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita
60 pillola miksija b'rita

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 jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET 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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

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

EU/1/14/938/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAL-KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zydelig 150 mg pilloli miksija b'rita
idelalisib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' idelalisib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita
60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif 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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET 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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

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

EU/1/14/938/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Zydelig 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zydelig 150 mg pilloli miksija b'rita
idelalisib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' idelalisib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita
60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif 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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET 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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

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

EU/1/14/938/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Zydelig 100 mg pilloli miksija b'rita idelalisib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina 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-medicina għet 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 effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Zydelig u għalxiex jintuża

Zydelig hu medicina tal-kanċer li fih is-sustanza attiva idelalisib. Taħdem billi timblokka l-effetti ta' enzima involuta fil-multiplikazzjoni u s-sopravivenza ta' ċerti ċelluli bojod tad-demmm imsejha limfoċiti. Billi din l-enzima tiġi attivata żżejjed f'ċerti ċelluli bojod tad-demmm kanċerużi, billi jimblokkaha, Zydelig se joqtol u jnaqqas in-numru ta' ċelluli tal-kanċer.

Zydelig jista' jintuża għat-trattament ta' żewġ kanċers differenti fl-adulti:

Lewkimja limfoċitika kronika

Lewkimja limfoċitika kronika (CLL - *chronic lymphocytic leukaemia*) hija kanċer ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demmm imsejha limfoċiti B. F'din il-marda, il-limfoċiti jimmultiplikaw malajr wisq u jgħixu għal żmien twil iżżejjed, għalhekk ikun hemm iżżejjed minnhom jiċċirkolaw fid-demmm.

F'CLL, it-trattament b'Zydelig jintuża f'kombinazzjoni ma' medicina oħra (rituximab) f'pazjenti li jkollhom ċerti fatturi ta' riskju għoljin jew f'pazjenti li l-kanċer tagħhom reġa' tfaċċa wara mill-inqas trattament wieħed fil-passat.

Limfoma follikulari

Limfoma follikulari (FL - *follicular lymphoma*) hu kanċer ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demmm imsejha limfoċiti B. F'limfoma follikulari, il-limfoċiti B jimmultiplikaw malajr wisq u jgħixu għal żmien twil iżżejjed, għalhekk ikun hemm iżżejjed minnhom fil-glandoli tal-limfa. F'FL Zydelig jintuża waħdu f'pazjenti li l-kanċer tagħhom ma jkunx irrisponda għal trattament b'zewġ trattamenti kontra l-kanċer fil-passat.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zydelig

Tihux Zydelig

- jekk inti **allergiku** għal idelalisib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
→ **Kellem lit-tabib tiegħek** jekk dan japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Zydelig. Għid lit-tabib tiegħek:

- jekk għandek problemi fil-fwied
- jekk għandek xi kondizzjoni medika oħra jew mard (speċjalment infezzjoni jew deni)

Infezzjonijiet serji u fatali sehhew f'pazjenti li kienu qed jieħdu Zydelig. Għandek tiehu medicina addizzjonali pprovduta mit-tabib tiegħek waqt li tkun qed tiehu Zydelig biex tipprevjeni tip wieħed ta' infezzjoni. It-tabib tiegħek se jimmonitorjak għal evidenza ta' infezzjoni. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk timrad (speċjalment b'deni, sogħla jew diffikultajiet biex tiehu n-nifs) waqt li tkun qed tiehu Zydelig.

Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tinnota jew xi hadd jinnota fik: telf ta' memorja, problemi biex taħseb, diffikultà biex timxi jew telf tal-vista – dawn jistgħu jkunu minhabba infezzjoni fil-moħħ rari ħafna iżda serja li tista' tkun fatali (lewkoencefalopatija multifokali progressiva jew PML).

Se jkollok bżonn tagħmel testijiet tad-demem regolari qabel u matul it-trattament b'Zydelig. Dan sabiex tara li ma jkollokx infezzjoni, li l-fwied tiegħek ikun qiegħed jaħdem sew, u li l-għadd tad-demem tiegħek ikun normali. Jekk ikun hemm bżonn, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf għal ftit taż-żmien it-trattament, qabel ma jerga' jibdielek it-trattament bl-istess doża jew b'doża aktar baxxa. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi wkoll li jwaqqaf b'mod permanenti t-trattament b'Zydelig.

Zydelig jista' jikkawża dijarea severa. Għid lit-tabib tiegħek minnufih mal-ewwel sinjal ta' dijarea.

Zydelig jista' jikkawża infjammazzjoni tal-pulmun. Għid lit-tabib tiegħek minnufih:

- jekk għandek sogħla ġdida jew li qed tiggrava
- jekk għandek qtugħ ta' nifs jew diffikultà biex tiehu n-nifs

Kundizzjonijiet severi ta' nfafet fuq il-ġilda inkluż sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermali tossika, u reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS) ġew irrappurtati b'rabta ma' trattament b'idelalisib. Ieqaf uża idelalisib u fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi deskritti f'sezzjoni 4.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih:

- jekk ikollok ħmura u nfafet fuq il-ġilda
- jekk ikollok nefħa u nfafet tal-kisja tal-halq, fil-grizmejn, fl-immieher, fil-partijiet ġenitali, u/jew fl-ghajnejn

Testijiet tal-laboratorju jistgħu juru żieda fiċ-ċelluli bojod tad-demem (imsejha "limfoċiti") fid-demem tiegħek fl-ewwel ftit ġimgħat ta' trattament. Dan huwa mistenni u jista' jdum għal ftit xhur. Dan ġeneralment ma jfissirx li l-kancer tad-demem tiegħek sejjer għall-aġħar. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-għadd tad-demem tiegħek qabel jew matul it-trattament b'Zydelig u f'każijiet rari jista' jkun jeħtieġ li jagħtik medicina oħra. Kellem lit-tabib tiegħek dwar xi jfissru r-riżultati tat-test tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal u l-adolexxenti iżgħar minn 18-il sena minhabba li ma ġietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Zydelig

Zydelig m'għandux jintuża ma' mediċini oħra sakemm it-tabib tiegħek ma jkunx qallek li ma hemmx periklu jekk tagħmel dan.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan huwa importanti ħafna, billi l-użu ta' aktar minn mediċina waħda fl-istess hin jista' jsaħħaħ jew idgħajjef l-effett tagħhom.

Jekk tiehu Zydelig ma' ċerti mediċini, dan jista' jwaqqafhom milli jaħdmu sewwa, jew jista' jaggrava l-effetti sekondarji. B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini:

- **alfuzosin**, mediċina li tintuża għal trattament ta' prostata mkabbra
- **dabigatran, warfarin**, mediċini li jintużaw biex iraqqu d-demm
- **amiodarone, bepridil, disopyramide, lidocaine, quinidine**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' problemi tal-qalb
- **dihydroergotamine, ergotamine**, mediċini li jintużaw għal trattament ta' uġiġħ ta' emigranja fir-ras
- **cisapride**, mediċina li tintuża biex itaffi ċerti problemi fl-istonku
- **pimozide**, mediċina li tintuża għal trattament ta' ħsbijiet jew sensazzjonijiet mhux normali
- **midazolam, triazolam**, meta jittieħdu mill-ħalq biex jgħinuk torqod u/jew biex itaffu l-ansjetà
- **quetiapine**, mediċina li tintuża għal trattament ta' skizofrenija, disturb bipolari u disturb depressiv maġġuri
- **amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' pressjoni tad-demmm għolja u problemi tal-qalb
- **bosentan**, mediċina li tintuża għat-trattament ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari
- **sildenafil, tadalafil**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' impotenza u pressjoni tad-demmm pulmonari, marda tal-pulmun li tagħmilha diffiċli biex tiehu n-nifs
- **budesonide, fluticasone**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' hayfever u aźma, u **salmeterol**, jintuża biex jittratta l-aźma
- **rifabutin**, mediċina li tintuża għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali li jinkludu t-tuberkulozi
- **itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali
- **boceprevir, telaprevir**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' epatite Ċ
- **carbamazepine, S-mephenytoin, phenytoin**, mediċini li jintużaw għall-prevenzjoni tal-aċċessjonijiet
- **rifampicin**, mediċina li tintuża għall-prevenzjoni u t-trattament tat-tuberkulosi u infezzjonijiet oħra
- **St. John's wort (*Hypericum perforatum*)**, rimedju mill-ħxejjex użat għad-depressjoni u l-ansjetà
- **alfentanil, fentanyl, methadone, buprenorphine/naloxone**, mediċini li jintużaw għas-serħan mill-uġiġħ
- **ciclosporin, sirolimus, tacrolimus**, mediċini li jintużaw sabiex jiġi kkontrollat ir-rispons immuni tal-ġisem tiegħek wara trapjant
- **colchicine**, mediċina li tintuża għat-trattament tal-gotta
- **trazodone**, mediċina li tintuża għat-trattament tad-dipressjoni
- **buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' disturbi fis-sistema nervuża
- **dasatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastine, vincristine**, mediċini li jintużaw għat-trattament tal-kanċer
- **kontraċettivi ormonali orali jew impjantati**, mediċini li jintużaw biex tiġi evitata t-tqala
- **clarithromycin, telithromycin**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali
- **atorvastatin, lovastatin, simvastatin**, mediċini li jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol

Zydelig jista' jinghata f'kombinazzjoni ma' medicini oħrajn għat-trattament ta' CLL. Huwa importanti hafna li inti taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif li huma pprovduti ma' dawn il-medicini.

Staqsijet lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsija dwar kwalunkwe waħda mill-medicini tiegħek.

Tqala u treddigh

- **Zydelig ma għandux jintuża matul tqala.** Ma hemm l-ebda informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina f'nisa tqal.
- **Uża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni** biex tevita li toħroġ tqila waqt li tkun qiegħda tiġi ttrattata b'Zydelig, u għal xahar wara l-aħħar trattament tiegħek.
- **Zydelig jista' jagħmel il-“pillola” kontraċettiva u kontraċettivi ormonali impjantati jaħdmu inqas tajjeb.** Inti għandek tuża wkoll metodu ta' kontraċezzjoni barriera bħal kondoms jew il-“kojl” waqt li tkun qed tieħu Zydelig u għal xahar wara l-aħħar trattament tiegħek.
- **Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk toħroġ tqila.**

M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tieħu Zydelig. Jekk bħalissa qiegħda tredda', tkellem mat-tabib tiegħek qabel tibda t-trattament. Mhux magħruf jekk is-sustanza attiva f'Zydelig tgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Sewqan u thaddim ta' magni

Zydelig mhuwiex probabbli li jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Zydelig fih sunset yellow FCF (E110)

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek allergija għal sunset yellow FCF (E110). Zydelig fih sunset yellow FCF li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

3. Kif għandek tieħu Zydelig

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

Id-doża rakkomandata hija 150 mg mogħtija mill-ħalq darbtejn kuljum. Madankollu, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas din id-doża għal 100 mg darbtejn kuljum jekk ikollok effetti sekondarji partikolari.

Zydelig jista' jittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Ibla' l-pillola shiħa. M'għandekx tomgħod jew tfarrak il-pillola. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi biex tibra' l-pilloli.

Jekk tieħu Zydelig aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu aktar mid-doża rakkomandata ta' Zydelig, inti tista' tkun f'riskju akbar li jkollok effetti sekondarji b'din il-medicina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).

Ikkuntattja immedjatament lit-tabib tiegħek jew lill-eqreb dipartiment tal-emergenza għal parir. Żomm il-flixxkun u dan il-fuljett ta' tagħrif miegħek sabiex tkun tista' tiddekrivi faċilment x'ħadt.

Jekk tinsa tieħu Zydelig

Oqgħod attent li ma taqbiżx doża ta' Zydelig. Jekk taqbeż doża b'anqas minn 6 sigħat, hu d-doża li ma ħadt mill-ewwel. Imbagħad hu d-doża li jmisssek bħas-soltu. Jekk taqbeż doża b'aktar minn 6 sigħat, stenna u hu d-doża li jmisssek fil-ħin tiegħek tas-soltu.

Tiqafx tiehu Zydelig

Tiqafx tiehu din il-medicina sakemm ma jkunx it-tabib tieghek li jghidlek biex taghmel dan.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Xi effetti sekondarji jistghu jkunu serji.

Trid TIEQAF tiehu Zydelig u tfittex għajnuna medika immedjetament jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- irqajja' hamranin fuq it-tronk, bidliet żgħar ċirkoskritti fil-kulur tal-ġilda, hafna drabi bi nfafet ċentrali, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri fil-ħalq, fil-griżmejn, fl-imnieher, fil-partijiet ġenitali u fl-għajnejn. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistghu jkunu preċeduti minn deni u sintomi li jixbhu lil dawk tal-influenza (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika).
- Raxx mifruż, temperatura tal-ġisem għolja u glandoli limfatiċi mkabbra (sindrome tad-DRESS).

Effetti sekondarji oħrajn

Effetti sekondarji komuni hafna

(jistghu jaffettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- dijarea/infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- raxx
- bidliet fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm
- infezzjonijiet
- deni

It-testijiet tad-demmm jistghu juru wkoll:

- zieda fil-livelli tad-demmm tal-enzimi tal-fwied

Effetti sekondarji komuni

(jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infjammazzjoni tal-pulmuni
- ħsara fil-fwied

It-testijiet tad-demmm jistghu juru wkoll:

- zieda fil-livelli tax-xahmijiet fid-demmm

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju 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' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Zydelig

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

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

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zydelig

- **Is-sustanza attiva hi idelalisib.** Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' idelalisib.
- **Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:**
Qalba tal-pillola:
Microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose (E463), croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, magnesium stearate.

Kisja b'rita:

Polyvinyl alcohol (E1203), macrogol 3550 (E1521), titanium dioxide (E171), talc (E553B), sunset yellow FCF (E110) (ara Sezzjoni 2, *X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Zydelig*).

Kif jidher Zydelig u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita huma orangjo, b'forma ovali, imnaqqxin b'"GSI" fuq naħa waħda u "100" fuq in-naħa l-oħra.

Huwa disponibbli d-daqs tal-pakkett li ġej: kartuna ta' barra li fiha flixxun tal-plastik ta' 60 pillola miksija b'rita.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Manifattur

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Zydelig 150 mg pilloli miksija b'rita idelalisib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina 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-medicina għet 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 mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Zydelig u għalxiex jintuża

Zydelig hu medicina tal-kanċer li fih is-sustanza attiva idelalisib. Taħdem billi timblokka l-effetti ta' enzima involuta fil-multiplikazzjoni u s-sopravivenza ta' ċerti ċelluli bojod tad-demmm imsejha limfoċiti. Billi din l-enzima tiġi attivata żżejjed f'ċerti ċelluli bojod tad-demmm kanċerużi, billi jimblokkaha, Zydelig se joqtol u jnaqqas in-numru ta' ċelluli tal-kanċer.

Zydelig jista' jintuża għat-trattament ta' żewġ kanċers differenti fl-adulti:

Lewkimja limfoċitika kronika

Lewkimja limfoċitika kronika (CLL - *chronic lymphocytic leukaemia*) hija kanċer ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demmm imsejha limfoċiti B. F'din il-marda, il-limfoċiti jimmultiplikaw malajr wisq u jgħixu għal żmien twil iżżejjed, għalhekk ikun hemm iżżejjed minnhom jiċċirkolaw fid-demmm.

F'CLL, it-trattament b'Zydelig jintuża f'kombinazzjoni ma' medicina oħra (rituximab) f'pazjenti li jkollhom ċerti fatturi ta' riskju għoljin jew f'pazjenti li l-kanċer tagħhom reġa' tfaċċa wara mill-inqas trattament wieħed fil-passat.

Limfoma follikulari

Limfoma follikulari (FL - *follicular lymphoma*) hu kanċer ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demmm imsejha limfoċiti B. F'limfoma follikulari, il-limfoċiti B jimmultiplikaw malajr wisq u jgħixu għal żmien twil iżżejjed, għalhekk ikun hemm iżżejjed minnhom fil-glandoli tal-limfa. F'FL Zydelig jintuża waħdu f'pazjenti li l-kanċer tagħhom ma jkunx irrisponda għal trattament b'zewġ trattamenti kontra l-kanċer fil-passat.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zydelig

Tihux Zydelig

- jekk inti **allergiku** għal idelalisib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
→ **Kellem lit-tabib tiegħek** jekk dan japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Zydelig. Għid lit-tabib tiegħek:

- jekk għandek problemi fil-fwied
- jekk għandek xi kondizzjoni medika oħra jew mard (speċjalment infezzjoni jew deni)

Infezzjonijiet serji u fatali sehhew f'pazjenti li kienu qed jieħdu Zydelig. Għandek tiehu medicina addizzjonali pprovduta mit-tabib tiegħek waqt li tkun qed tiehu Zydelig biex tipprevjeni tip wieħed ta' infezzjoni. It-tabib tiegħek se jimmonitorja għal evidenza ta' infezzjoni. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk timrad (speċjalment b'deni, sogħla jew diffikultajiet biex tiehu n-nifs) waqt li tkun qed tiehu Zydelig.

Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tinnota jew xi hadd jinnota fik: telf ta' memorja, problemi biex taħseb, diffikultà biex timxi jew telf tal-vista – dawn jistgħu jkunu minhabba infezzjoni fil-moħħ rari ħafna iżda serja li tista' tkun fatali (lewkoencefalopatija multifokali progressiva jew PML).

Se jkollok bżonn tagħmel testijiet tad-demem regolari qabel u matul it-trattament b'Zydelig. Dan sabiex tara li ma jkollokx infezzjoni, li l-fwied tiegħek ikun qiegħed jaħdem sew, u li l-għadd tad-demem tiegħek ikun normali. Jekk ikun hemm bżonn, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf għal ftit taż-żmien it-trattament, qabel ma jerga' jibdielek it-trattament bl-istess doża jew b'doża aktar baxxa. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi wkoll li jwaqqaf b'mod permanenti t-trattament b'Zydelig.

Zydelig jista' jikkawża dijarea severa. Għid lit-tabib tiegħek minnufih mal-ewwel sinjal ta' dijarea.

Zydelig jista' jikkawża infjammazzjoni tal-pulmun. Għid lit-tabib tiegħek minnufih:

- jekk għandek sogħla ġdida jew li qed tiggrava
- jekk għandek qtugħ ta' nifs jew diffikultà biex tiehu n-nifs

Kundizzjonijiet severi ta' nfafet fuq il-ġilda inkluż sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermali tossika, u reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS) ġew irrappurtati b'rabta ma' trattament b'idelalisib. Ieqaf uża idelalisib u fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi deskritti f'sezzjoni 4.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih:

- jekk ikollok ħmura u nfafet fuq il-ġilda
- jekk ikollok nefħa u nfafet tal-kisja tal-halq, fil-grizmejn, fl-immieher, fil-partijiet ġenitali, u/jew fl-ghajnejn

Testijiet tal-laboratorju jistgħu juru żieda fiċ-ċelluli bojod tad-demem (imsejha "limfoċiti") fid-demem tiegħek fl-ewwel ftit ġimgħat ta' trattament. Dan huwa mistenni u jista' jidm għal ftit xhur. Dan ġeneralment ma jfissirx li l-kancer tad-demem tiegħek sejjer għall-aġħar. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-għadd tad-demem tiegħek qabel jew matul it-trattament b'Zydelig u f'każijiet rari jista' jkun jeħtieġ li jagħtik medicina oħra. Kellem lit-tabib tiegħek dwar xi jfissru r-riżultati tat-test tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal u l-adolexxenti iżgħar minn 18-il sena minhabba li ma ġietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Zydelig

Zydelig m'ghandux jintuża ma' mediċini oħra sakemm it-tabib tiegħek ma jkunx qallek li ma hemmx periklu jekk tagħmel dan.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan huwa importanti ħafna, billi l-użu ta' aktar minn mediċina waħda fl-istess hin jista' jsahħaħ jew idgħajjef l-effett tagħhom.

Jekk tiehu Zydelig ma' ċerti mediċini, dan jista' jwaqqafhom milli jaħdmu sewwa, jew jista' jaggrava l-effetti sekondarji. B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini:

- **alfuzosin**, mediċina li tintuża għal trattament ta' prostata mkabbra
- **dabigatran, warfarin**, mediċini li jintużaw biex iraqqu d-demm
- **amiodarone, bepridil, disopyramide, lidocaine, quinidine**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' problemi tal-qalb
- **dihydroergotamine, ergotamine**, mediċini li jintużaw għal trattament ta' uġiġħ ta' emigranja fir-ras
- **cisapride**, mediċina li tintuża biex itaffi ċerti problemi fl-istonku
- **pimozide**, mediċina li tintuża għal trattament ta' ħsbijiet jew sensazzjonijiet mhux normali
- **midazolam, triazolam**, meta jittieħdu mill-ħalq biex jgħinuk torqod u/jew biex itaffu l-ansjetà
- **quetiapine**, mediċina li tintuża għal trattament ta' skizofrenija, disturb bipolari u disturb depressiv maġġuri
- **amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' pressjoni tad-demm għolja u problemi tal-qalb
- **bosentan**, mediċina li tintuża għat-trattament ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari
- **sildenafil, tadalafil**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' impotenza u pressjoni tad-demm pulmonari, marda tal-pulmun li tagħmilha diffiċli biex tiehu n-nifs
- **budesonide, fluticasone**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' hayfever u aźma, u **salmeterol**, jintuża biex jittratta l-aźma
- **rifabutin**, mediċina li tintuża għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali li jinkludu t-tuberkulozi
- **itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali
- **boceprevir, telaprevir**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' epatite Ċ
- **carbamazepine, S-mephenytoin, phenytoin**, mediċini li jintużaw għall-prevenzjoni tal-aċċessjonijiet
- **rifampicin**, mediċina li tintuża għall-prevenzjoni u t-trattament tat-tuberkulosi u infezzjonijiet oħra
- **St. John's wort (*Hypericum perforatum*)**, rimedju mill-ħxejjex użat għad-depressjoni u l-ansjetà
- **alfentanil, fentanyl, methadone, buprenorphine/naloxone**, mediċini li jintużaw għas-serħan mill-uġiġħ
- **ciclosporin, sirolimus, tacrolimus**, mediċini li jintużaw sabiex jiġi kkontrollat ir-rispons immuni tal-ġisem tiegħek wara trapjant
- **colchicine**, mediċina li tintuża għat-trattament tal-gotta
- **trazodone**, mediċina li tintuża għat-trattament tad-dipressjoni
- **buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' disturbi fis-sistema nervuża
- **dasatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastine, vincristine**, mediċini li jintużaw għat-trattament tal-kanċer
- **kontraċettivi ormonali orali jew impjantati**, mediċini li jintużaw biex tiġi evitata t-tqala
- **clarithromycin, telithromycin**, mediċini li jintużaw għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali
- **atorvastatin, lovastatin, simvastatin**, mediċini li jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol

Zydelig jista' jinghata f'kombinazzjoni ma' medicini oħrajn għat-trattament ta' CLL. Huwa importanti hafna li inti taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif li huma pprovduti ma' dawn il-medicini.

Staqsì lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsija dwar kwalunkwe waħda mill-medicini tiegħek.

Tqala u treddigh

- **Zydelig ma għandux jintuza matul tqala.** Ma hemm l-ebda informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina f'nisa tqal.
- **Uża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni** biex tevita li toħroġ tqila waqt li tkun qiegħda tiġi ttrattata b'Zydelig, u għal xahar wara l-aħħar trattament tiegħek.
- **Zydelig jista' jagħmel il-“pillola” kontraċettiva u kontraċettivi ormonali impjantati jaħdmu inqas tajjeb.** Inti għandek tuża wkoll metodu ta' kontraċezzjoni barriera bħal kondoms jew il-“kojl” waqt li tkun qed tieħu Zydelig u għal xahar wara l-aħħar trattament tiegħek.
- **Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk toħroġ tqila.**

M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tieħu Zydelig. Jekk bħalissa qiegħda tredda', tkellem mat-tabib tiegħek qabel tibda t-trattament. Mhux magħruf jekk is-sustanza attiva f'Zydelig tgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Sewqan u thaddim ta' magni

Zydelig mhux probabbli li jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

3. Kif għandek tieħu Zydelig

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

Id-doża rakkomandata hija 150 mg mogħtija mill-ħalq darbtejn kuljum. Madankollu, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas din id-doża għal 100 mg darbtejn kuljum jekk ikollok effetti sekondarji partikolari.

Zydelig jista' jittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Ibla' l-pillola sħiħa. M'għandekx tomghod jew f'farrak il-pillola. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi biex tibra' l-pilloli.

Jekk tieħu Zydelig aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu aktar mid-doża rakkomandata ta' Zydelig, inti tista' tkun f'riskju akbar li jkollok effetti sekondarji b'din il-medicina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).

Ikkuntattja immedjatament lit-tabib tiegħek jew lill-eqreb dipartiment tal-emergenza għal parir. Żomm il-flixxkun u dan il-fuljett ta' tagħrif miegħek sabiex tkun tista' tiddekrivi faċilment x'ħadt.

Jekk tinsa tieħu Zydelig

Oqgħod attent li ma taqbiżx doża ta' Zydelig. Jekk taqbeż doża b'anqas minn 6 sigħat, hu d-doża li ma ħadtx mill-ewwel. Imbagħad hu d-doża li jmisssek bħas-soltu. Jekk taqbeż doża b'aktar minn 6 sigħat, stenna u hu d-doża li jmisssek fil-ħin tiegħek tas-soltu.

Tiqafx tieħu Zydelig

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-medicina, staqsì lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

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

Xi effetti sekundarji jistgħu jkunu serji.

Trid TIEQAF tiehu Zydelig u tftitex għajna medika immedjetament jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- irqajja' hamranin fuq it-tronk, bidliet żgħar ċirkoskritti fil-kulur tal-ġilda, ħafna drabi bi nfafet ċentrali, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri fil-ħalq, fil-griżmejn, fl-immieher, fil-partijiet ġenitali u fl-ghajnejn. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistgħu jkunu preċeduti minn deni u sintomi li jixbhju lil dawk tal-influenza (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika).
- Raxx mifruż, temperatura tal-ġisem għolja u glandoli limfatiċi mkabbra (sindrome tad-DRESS).

Effetti sekundarji oħrajn

Effetti sekundarji komuni ħafna

(jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- dijarea/infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- raxx
- bidliet fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demem
- infezzjonijiet
- deni

It-testijiet tad-demem jistgħu juru wkoll:

- zieda fil-livelli tad-demem tal-enzimi tal-fwied

Effetti sekundarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infjammazzjoni tal-pulmuni
- ħsara fil-fwied

It-testijiet tad-demem jistgħu juru wkoll:

- zieda fil-livelli tax-xahmijiet fid-demem

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Zydelig

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

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

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zydelig

- **Is-sustanza attiva hi idelalisib.** Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' idelalisib.
- **Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:**
Qalba tal-pillola:
Microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose (E463), croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, magnesium stearate.

Kisja b'rita:
Polyvinyl alcohol (E1203), macrogol 3550 (E1521), titanium dioxide (E171), talc (E553B), iron oxide aħmar (E172).

Kif jidher Zydelig u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita huma roża, b'forma ovali, imnaqqxin b'“GSI” fuq naħa waħda u “150” fuq in-naħa l-oħra.

Huwa disponibbli d-daqs tal-pakkett li ġej: kartuna ta' barra li fiha flixkun tal-plastik ta' 60 pillola miksija b'rita.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Manifattur

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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