

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

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

## 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(i) 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' antikorp monoklonali anti-CD20 (rituximab jew ofatumumab), għat-trattament ta' pazjenti adulti b'lewkimja limfocitika 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 jingħata

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

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Zydelig hija ta' 150 mg, li tittiehed mill-ħalq, darbtejn kuljum. It-trattament għandu jitkompla sakemm il-marda tipprogrressa jew ikun hemm tossiċità inaċċettabbli.

Jekk il-pazjent jaqbeż doża ta' Zydelig sa 6 sigħat mill-ħin li normalment tittiehed, il-pazjent għandu jiehu d-doża maqbuza 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 jiehu d-doża maqbuza u sempliċement 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' 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 isseh, id-doża tista' terġa' tizzied 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. Ġaladarba 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' tizzied 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-għadd assolut tan-newtrofili (*absolute neutrophil count*, ANC) jkun taht 500 kull mm<sup>3</sup>. L-ANC għandu jiġi mmonitorjat mill-inqas kull ġimgħa sakemm l-ANC ikun ≥ 500 għal kull mm<sup>3</sup> 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 <sup>3</sup>	ANC 500 sa < 1,000/mm <sup>3</sup>	ANC < 500/mm <sup>3</sup>
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 ANC ≥ 500/mm <sup>3</sup> , imbagħad tkun tista' terġa' tibda Zydelig f'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum.

### Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

#### Anzjani

L-ebda aġġustament speċifiku fid-doża ma huwa mehtieġ 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 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 shiha. 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 gudiżżju 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 jirrapurtaw sintomi respiratorji godda 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, wiehed għandu jikkunsidra li jinterrompi idelalisib sakemm l-infezzjoni tgħaddi. Jekk il-benefiċċji ta' tkomplija ta' idelalisib jiġu kkunsidrati li jiżbqu r-riskji, għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ta' terapija preventiva għal CMV.

Każijiet ta' lewkoencefalopatija 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 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, seħhet 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 mm<sup>3</sup> (ara sezzjoni 4.2).

#### Epatotossicità

Židiet fl-ALT u l-AST ta' Grad 3 u 4 (> 5 x 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 reġġu 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 (ALT/AST ≤ 3 x ULN).

L-ALT, l-AST, u l-bilirubina totali għandhom jiġu mmonitorjati fil-pazjenti kollha kull ġimagħtejn 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 jergġu 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 ġimgħat 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'ezitu 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.

#### Sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermali tossika

Każijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS) u nekrolisi epidermali tossika (TEN) b'riżultati fatali, ġew irrappurtati meta idelalisib ingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn assoċjati ma' dawn is-sindromi. Jekk SJS jew TEN ikunu ssuspettati, idelalisib għandu jiġi interrott immedjatement u l-pazjent għandu jiġi ttrattat kif xieraq.

#### 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 żieda fil-koncentrazzjonijiet tas-serum tal-prodott l-iehor (ara sezzjoni 4.5). Meta idelalisib jinghata flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn, is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*) għall-prodott l-iehor irid jiġi kkonsultat għar-rakkomandazzjonijiet dwar l-ġhoti 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 tiżded 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 ġie 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 jgħorġu tqal

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal iridu jużaw kontraċettiv effettiv 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-ġhoti ta' doża waħda ta' 150 mg idelalisib flimkien ma' rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A) wassal għal tnaqqis ta' ~75% fl-AUC<sub>inf</sub> ta' idelalisib. L-ġhoti ta' Zydelig flimkien ma' indutturi moderati jew qawwi 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-ġhoti 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<sub>max</sub> u żieda ta' 79% fl-AUC<sub>inf</sub> 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-ġhoti ta' idelalisib flimkien ma' midazolam (substrat sensitiv ta' CYP3A) wassal għal żieda ta' ~140% fis-C<sub>max</sub> u żieda ta' ~440% fl-AUC<sub>inf</sub> ta'

midazolam minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A permezz ta' GS-563117. L-ghoti 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-ghoti 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-ghoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.4).

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

<b>Prodott mediċinali</b>	<b>Effett mistenni ta' idelalisib fuq il-livelli tal-mediċina</b>	<b>Rakkomandazzjoni klinika fuq l-ghoti flimkien ma' idelalisib</b>
<b>ANTAGONISTI TA' ALPHA 1-ADRENORECEPTOR</b>		
Alfuzosin	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' alfuzosin.
<b>ANALĠESIĊI</b>		
Fentanyl, alfentanil, methadone, buprenorphine/naloxone	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ b'attenzjoni tar-reazzjonijiet avversi (eż., tnaqqis respiratorju, sedazzjoni) hu rakkomandat.
<b>MEDIĊINI ANTIARRITMIĊI</b>		
Amiodarone, quinidine	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' amiodarone jew quinidine.
Bepriidil, disopyramide, lidocaine	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat.
<b>MEDIĊINI KONTRA L-KANĊER</b>		
Inibituri ta' kinase tyrosine bħal dasatinib u nilotinib, kif ukoll vincristine u vinblastine	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ b'attenzjoni tat-tolleranza għal dawn l-mediċini kontra l-kanċer hu rakkomandat.
<b>MEDIĊINI KONTRA T-TAGĦQID TAD-DEMME</b>		
Warfarin	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Hu rakkomandat li l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) jiġi mmonitorjat meta jingħata flimkien u wara t-twaqqif tat-trattament b'idelalisib.
<b>MEDIĊINI KONTRA L-KONVULŻJONIJET</b>		
Carbamazepine	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Il-livelli tal-mediċini kontra l-konvulżjonijiet għandhom jiġu mmonitorjati.
<b>ANTIDEPRESSANTI</b>		
Trazodone	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Titrazzjoni b'kawtela tad-doża tal-antidepressant u monitoraġġ għar-rispons tal-antidepressant huma rakkomandati.

<b>Prodott mediċinali</b>	<b>Effett mistenni ta' idelalisib fuq il-livelli tal-mediċina</b>	<b>Rakkomandazzjoni klinika fuq l-ghoti flimkien ma' idelalisib</b>
<b>MEDIĊINI KONTRA L-GOTTA</b>		
Colchicine	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Tnaqqis fid-doża ta' colchicine jista' jkun meħtieġ. Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' colchicine lil pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku.
<b>MEDIĊINI KONTRA L-PRESSJONI GHOLJA</b>		
Amlodipine, diltiazem, felodipine, nifedipine, nicardipine	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku tal-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi hu rakkomandat.
<b>MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET</b>		
<b>Antifungali</b>		
Ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat.
<b>Antimikobatterjali</b>		
Rifabutin	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Żieda fil-monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' rifabutin li jinkludu newtropenija u uveite hu rakkomandat.
<b>Inibituri tal-protease tal-HCV</b>		
Boceprevir, telaprevir	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat.
<b>Antibijotiċi macrolide</b>		
Clarithromycin, telithromycin	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	L-ebda aġġustament fid-doża ta' clarithromycin mhu meħtieġ għal pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi jew b'indeboliment ħafif tal-kliewi (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.
<b>MEDIĊINI ANTIPSIKOTIĊI/NEUROLETTIĊI</b>		
Quetiapine, pimozide	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' quetiapine jew pimozide.  Prodotti mediċinali alternattivi, bħal olanzapine, jistgħu jiġu kkunsidrati.
<b>ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI TA' ENDOTHELIN</b>		
Bosentan	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Għandu jkun hemm kawtela u l-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal tossiċità relatata ma' bosentan.
<b>ALKALOJDI TAL-ERGOT</b>		
Ergotamine, dihydroergotamine	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' ergotamine jew dihydroergotamine.



<b>Prodott mediċinali</b>	<b>Effett mistenni ta' idelalisib fuq il-livelli tal-mediċina</b>	<b>Rakkomandazzjoni klinika fuq l-ghoti flimkien ma' idelalisib</b>
<b>MEDIĊINI TAL-MOVIMENT GASTROINTESTINALI</b>		
Cisapride	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' cisapride.
<b>GLUKOKORTIKOJDI</b>		
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.
<b>INIBITURI TA' HMG CO-A REDUCTASE</b>		
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.
<b>IMMUNOSOPPRESSANTI</b>		
Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ terapewtiku hu rakkomandat.
<b>BETAAGONIST LI JINGIBED MAN-NIFS</b>		
Salmeterol	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	L-ghoti fl-istess hin 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.

Prodott mediċinali	Effett mistenni ta' idelalisib fuq il-livelli tal-mediċina	Rakkomandazzjoni klinika fuq l-ghoti flimkien ma' idelalisib
<b>INIBITURI TA' PHOSPHODIESTERASE</b>		
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.
<b>SEDATTIVI/MEDIĊINI IPNOTIĊI</b>		
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' indiċi 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' indiċi 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 jōhorgu tqal

Ibbażat fuq sejbiet fl-annimali, idelalisib jista' jikkawża hsara lill-fetu. In-nisa jridu jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkunu qed jieħdu Zydelig, u sa xahar wara li jtemmu t-trattament. Għalhekk, nisa li jistgħu jōhorgu tqal iridu jużaw kontraċettivi effettivi hafna waqt li jkunu qed jieħdu Zydelig u għal xahar wara li jwaqqfu t-trattament. Bhalissa mhux magħruf jekk idelalisib jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali, u għalhekk nisa li jkunu jużaw kontraċettivi ormonali għandhom iżidu metodu barriera bhala t-tieni forma ta' kontraċezzjoni.

### Tqala

M'hemm *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' idelalisib f' nisa tqal. Studji f' annimali 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 jgħux eliminati mill-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-annimali jindikaw il-potenzjal għal effetti ta' hsara 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 fit 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 irċewew idelalisib + rituximab. Flimkien ma' dan, 86 individwu minn dan l-istudju li kienu randomised biex jirċievu placebo + rituximab, komplew biex jirċievu idelalisib bhala 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, irċewew idelalisib + ofatumumab. L-istudji ta' Fażi 1 u 2 evalwaw is-sigurtà ta' idelalisib f'total ta' 535 individwu b'tumuri malinni ematologiċi, fosthom 399 individwu li rċewew idelalisib (kwalunkwe doża) bhala sustanza unika u 136 individwu li rċewew 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 wahdu 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 hafna ( $\geq 1/10$ ), 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 hafna ( $< 1/10,000$ ), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

**Tabella 2: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati fi studji klinici f'individwi b'tumuri malinni ematologici li kienu qed jirċievu idelalisib**

Reazzjoni	Kwalunkwe Grad	Grad $\geq 3$
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		
Infezzjonijiet (inkluż pulmonite kkawżata minn <i>Pneumocystis jirovecii</i> u CMV)*	Komuni hafna	Komuni hafna
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>		
Newtopenija	Komuni hafna	Komuni hafna
Limfoċitożi**	Komuni hafna	Komuni
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>		
Pulmonite	Komuni	Komuni
Pulmonite organizzattiva	Mhux komuni	Mhux komuni
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>		
Dijarea/kolite	Komuni hafna	Komuni hafna
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>		
Żieda fit-transaminase	Komuni hafna	Komuni hafna
Hsara epatoċellulari	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>		
Raxx***	Komuni hafna	Komuni
Sindrome ta' Stevens-Johnson/ nekrolisi epidermali tossika	Rari	Rari
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>		
Deni	Komuni hafna	Komuni
<i>Investigazzjonijiet</i>		
Żieda ta' triglycerides	Komuni hafna	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, raxx, raxx eritematiku, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx pruritik, disturb fil-ġilda, u raxx bil-qxur.

### 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. Kwazi 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 f'1.7% tal-individwi. Fi studji 312-0116/0117 u 312-0119, raxx (irrapportat bħala dermatite bil-qxur, raxx, raxx eritematiku, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx pruritik u disturb fil-ġilda) sehh fi 28.3% tal-individwi li rċievw idelalisib + antikorp monoklonali anti-CD20 (rituximab jew ofatumumab) u 7.7% li rċievw antikorp monoklonali anti-CD20 biss (rituximab jew ofatumumab). Minn dawn, 4.9% li rċievw idelalisib + antikorp monoklonali anti-CD20 (rituximab jew ofatumumab) u 1.0% li rċievw antikorp monoklonali anti-CD20 biss (rituximab jew ofatumumab) kellhom raxx ta' Grad 3, u ebda individwu ma kellu avveniment avvers 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).

*Sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermali tossika (ara sezzjoni 4.4)*

Rarament, kazijiet ta' SJS u TEN sehew meta idelalisib inghata fl-istess hin ma' prodotti medicinali oħrajn assoċjati ma' dawn is-sindromi (bendamustine, rituximab, allopurinol u amoxicillin). SJS jew TEN sehew 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-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V**.

### **4.9 Doża eċċessiva**

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità (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: **L01XX47**

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Idelalisib jinibixxi l-phosphatidylinositol 3-kinase p110δ (PI3Kδ), li huwa iperattiv f'tumuri malinni taċ-ċellula B u huwa importanti ħafna 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, messaġġier sekondarju tal-lipidi importanti, u l-prevenzjoni ta' fosforilazzjoni ta' Akt (proteina kinase B).

Idelalisib jinduċi apoptozi u jinibixxi l-proliferazzjoni fl-inji 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-suġġett 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 pozittiv (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 (jiġifieri, < 10 ms).

##### *Limfoċitozi*

Mal-bidu ta' idelalisib, kienet osservata zieda temporanja fl-għadd tal-limfoċiti (jiġifieri, 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 jsehh 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 jehtieġu 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/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem [BSA - *body surface area*], ċikli sussegwenti f'500 mg/m<sup>2</sup> BSA) f'kombinazzjoni ma' placebo orali darbtejn kuljum jew ma' idelalisib 150 mg meħud darbtejn kuljum sakemm il-marda pprograsat 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 thassir 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*). Iz-żmien medjan mid-dijanjsi 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. Kważi 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 + placebo, 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: Rizultati tal-effikaċja mill-istudju 312-0116**

	<b>Idelalisib + R N = 110</b>	<b>Plaċebo + R N = 110</b>
<b>PFS</b> 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	
<b>ORR*</b> 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	
<b>LNR**</b> 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	
<b>OS<sup>^</sup></b> 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-analizi 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' analizi 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-analizi ġew inkluzi biss individwi li kellhom kemm valutazzjonijiet fil-linja bażi kif ukoll  $\geq$  valutazzjoni waħda li setgħet tiġi evalwata wara l-linja bażi.

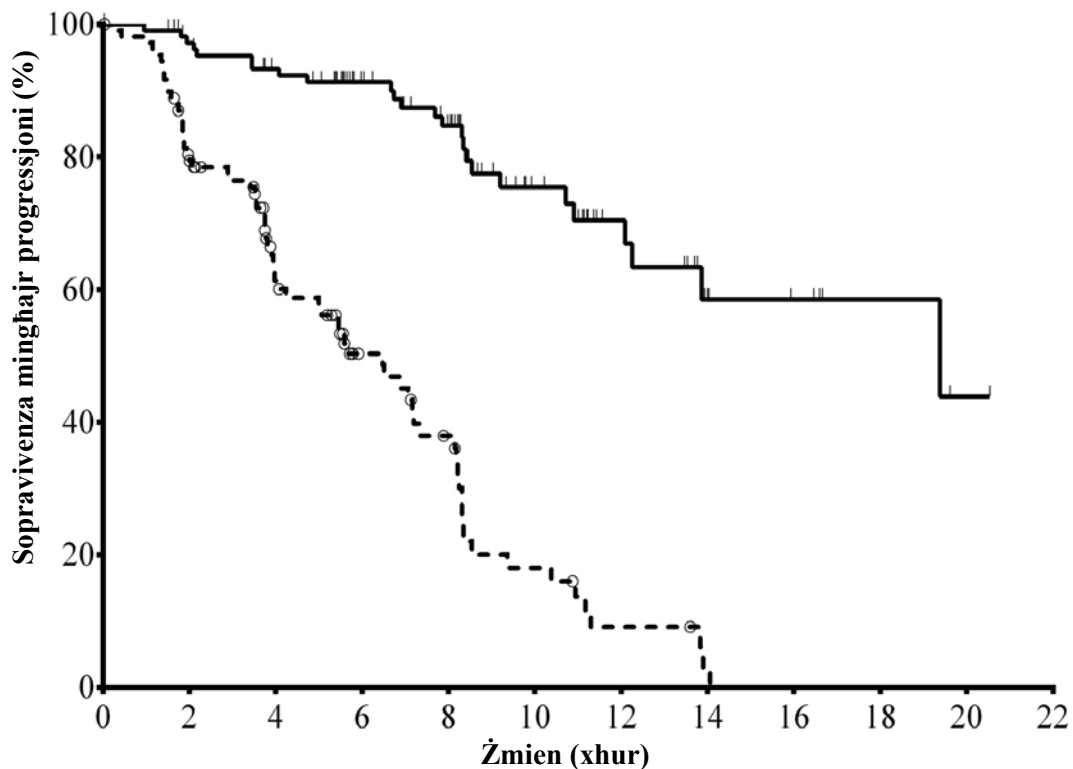
<sup>^</sup> Analizi tas-sopravivenza globali (OS - *overall survival*) tinkludi *data* minn individwi li rċievew plaċebo + R fl-istudju 312-0116 u sussegwentement irċievew idelalisib fi studju ta' estensjoni, ibbażat fuq analizi intent-to-treat.

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

	<b>Idelalisib + R N = 46</b>	<b>Plaċebo + R N = 49</b>
<b>Thassir ta' 17p/mutazzjoni ta' TP53</b>		
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)
<b>IGHV mingħajr mutazzjoni</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
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)
<b>Età <math>\geq 65</math> sena</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
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)
Placebo + 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 maqtugħ: placebo + R (N = 110)

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

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

Fl-istudju 101-08/99 hadu 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/m<sup>2</sup> 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* minghajr 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 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 thassir kromosomali 17p u/jew mutazzjoni *TP53*, u 78.5% kellhom ġeni minghajr



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**

	<b>Idelalisib + O N = 174</b>	<b>Ofatumumab N = 87</b>
<b>PFS</b> 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	
<b>ORR*</b> 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	
<b>LNR**</b> 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	
<b>OS</b> 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.

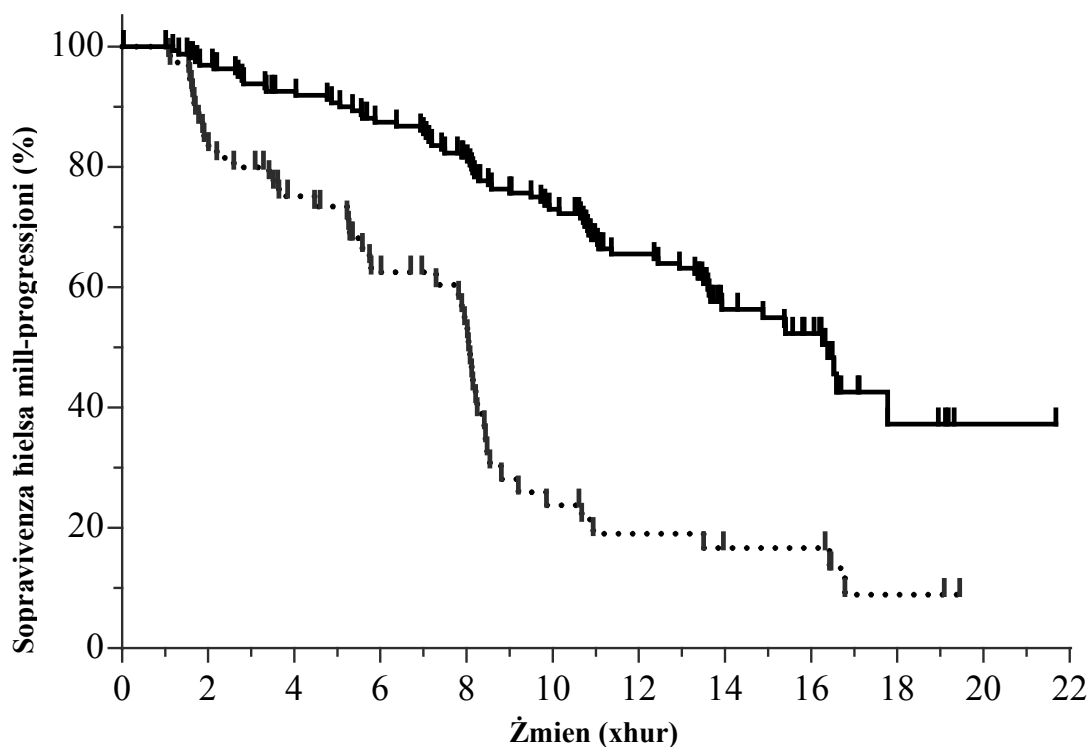
\*\* LNR definit bħala l-proporzjoni ta' individwi li kisbu tnaqqis ta'  $\geq 50\%$  fit-total tal-multiplikazzjoni tal-akbar dijometri perpendikulari ta' lezjonijiet indiċi. F'din l-analiżi ġew inkluzi biss individwi li kellhom kemm valutazzjonijiet fil-linja bazi kif ukoll  $\geq$  valutazzjoni waħda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

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

	<b>Idelalisib + O N = 70</b>	<b>Ofatumumab N = 33</b>
<b>Thassir ta' 17p/mutazzjoni ta' TP53</b>		
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)
<b>IGHV mingħajr mutazzjoni</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 68</b>
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)
<b>Età <math>\geq 65</math> sena</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 60</b>
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 limfoplasmaċitika/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 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-ahħar 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 (abbazi tal-Kriterji Riveduti ta' Rispons għal Limfoma Malinna [Cheson]), u, għall-individwi b'makroglobulinemija ta' Waldenström, rispons minuri (MR - *minor response*) (abbazi 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 tar-rispons f'individwi b'FL li rċevew trattament b'idelalisib (evalwazzjoni IRC)**

Karatteristika	Individwi tal-istudju n (%)
ORR (limfoma follikulari)* 95% CI	39 (54.2) 42.0 – 66.0
ORR (l-individwi kollha)* 95% CI	71 (56.8) 47.6 – 65.6
Kategorija ta' rispons (limfoma follikulari)* CR PR	6 (8.3) 33 (45.8)

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

\* Rispons kif stabbilit minn kumitat ta' analiżi indipendenti (IRC - *independent review committee*) fejn ORR = rispons totali (CR) + rispons parzjali (PR).

Id-DOR medjan għall-individwi kollha kien ta' 12.5 xhur (12.5 xhur għal individwi b'SLL, u ma ntlahaqx għal individwi b'FL, LPL/WM u MZL). Fost il-122 individwu li kellhom glandoli limfatiċi li setgħu jitkejlu kemm fil-linja bażi kif ukoll wara l-linja bażi, 67 individwu (54.9%) kisbu tnaqqis ta'  $\geq 50\%$  mil-linja bażi fit-total tal-multiplikazzjoni tad-dijametri (SPD - *sum of the products of the diameters*) ta' lezjonijiet indiċi. Mill-individwi li ma rrispondewx, 10 (8.0%) kellhom marda progressiva bhala l-aħjar rispons, u 2 (1.6%) ma setgħux jiġu evalwati. L-OS medjan, li jinkludi follow-up fit-tul għall-125 individwu kollha, kien ta' 20.3 xhur.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'idelalisib f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' neoplażmi maturi taċ-ċellula B (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

#### Assorbiment

Wara l-għoti ta' doża unika ta' idelalisib mill-halq, il-konċentrazzjonijiet 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 iehor 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<sub>inf</sub> 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 wiehed 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-halq. Wara doża unika ta' 150 mg ta' idelalisib ittikkettat b'<sup>14</sup>C mill-halq, 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 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 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

### Tossicità minn doži ripetuti

Idelalisib wassal għal naqqis tal-limfojde fil-milsa, timu, nodi limfatiċi u tessut tal-limfojde assoċjat mal-imsaren. B'mod ġenerali, zoni dipendenti fuq il-B-limfoċiti kienu affettwati aktar minn zoni dipendenti fuq it-T-limfoċiti. Fil-firien, idelalisib għandu l-potenzjal li jinibixxi rispons ta' antikorpi T-dipendenti. Madankollu, idelalisib ma inibixxi ir-rispons tal-ospitu normali għal *Staphylococcus aureus* u ma harrax 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, giet osservata nekrozi epatika f'7 u 5 darbjet 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 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-analizi tal-mutagenesi fil-mikrobi (Ames), ma kienx klastoġeniku fl-analizi *in vitro* tal-aberrazzjoni tal-kromożomi bl-użu ta' limfociti tad-demem periferali tal-bniedem, u ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni fl-istudju *in vivo* tal-mikronukleji tal-firien.

#### Karċinoġeniċità

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 darbjet (raġel/mara) fil-ġrieden meta mqabbel mal-esponiment f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi li nġhataw id-doża rakkomandata ta' 150 mg darbtejn kuljum. Giet 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 darbjet 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'dozi 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 giet osservata. Il-fertilità fin-nisa ma gietx affettwata fil-firien.

#### Fototossiċità

Evalwazzjoni ta' fototossiċità potenzjali fir-razza ta' ċelluli fibroblast murine embrijoniċi BALB/c 3T3 ma kinitx konklussiva għal idelalisib minhabba ċitotossiċità fl-assaġġ *in vitro*. Il-metabolit maġġuri, GS-563117, jista' jtejjeb il-fototossiċità meta ċ-ċelluli jġu 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-lijijiet 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

### **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>

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zydelig 150 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Għal-lista shiħa 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' antikorp monoklonali anti-CD20 (rituximab jew ofatumumab), 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
- bhala 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 bhala 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 jingħata

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

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Zydelig hija ta' 150 mg, li tittiehed mill-halq, darbtejn kuljum. It-trattament għandu jitkompla sakemm il-marda tipprogrressa jew ikun hemm tossiċità inaċċettabbli.

Jekk il-pazjent jaqbeż doża ta' Zydelig sa 6 sigħat mill-hin li normalment tittiehed, il-pazjent għandu jiehu 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 jiehu d-doża maqbuża u sempliċement 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' zieda 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  $\leq 3 \times \text{ULN}$ ), 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' jseh, it-trattament b'Zydelig għandu jitwaqqaf sakemm il-valuri jirritornaw għal Grad 1 jew anqas, u wara dan jista' jigi 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 isseh, id-doża tista' terġa' tizzied 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. Galadarba l-pulmonite tkun għaddiet u jekk it-trattament mill-ġdid ikun xieraq, bidu mill-ġdid tat-trattament b'100 mg darbtejn kuljum jista' jigi 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' tizzied 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-għadd assolut tan-newtrofili (*absolute neutrophil count*, ANC) jkun taħt 500 kull  $\text{mm}^3$ . L-ANC għandu jiġu mmonitorjat mill-inqas kull ġimgħa sakemm l-ANC ikun  $\geq 500$  għal kull  $\text{mm}^3$  meta t-trattament ikun jista' jerga' jtkompla f'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).

ANC 1,000 sa < 1,500/ $\text{mm}^3$	ANC 500 sa < 1,000/ $\text{mm}^3$	ANC < 500/ $\text{mm}^3$
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 ta' pazjenti*

##### *Anzjani*

L-ebda aġġustament speċifiku fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti anzjani (b'età  $\geq 65$  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 ħafif 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 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 jibilghu l-pillola shiha. 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 prekawzzjonijiet 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 sehew 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 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 jirrapportaw 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, wiehed għandu jikkunsidra li jinterrompi idelalisib sakemm l-infezzjoni tgħaddi. Jekk il-benefiċċji ta' tkomplija ta' idelalisib jiġu kkunsidrati li jizbqu r-riskji, għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ta' terapija preventiva għal CMV.

Każijiet ta' lewkoencefalopatija 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-dijanjosji differenzjali f'pazjenti li jkollhom sinjali jew sintomi newroloġiċi, konjittivi jew komportamentali godda jew li jkunu qed jiġġravaw. Jekk ikun hemm suspett ta' PML, għandhom jitwettqu evalwazzjonijiet dijanjostiċi xierqa u t-trattament għandu jiġi sospiz 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.

### Newtropsenja

Newtropsenja li tizviluppa minhabba t-trattament ta' grad 3 jew 4 (*treatment-emergent Grade 3 or 4 neutropenia*), li tinkludi newtropsenja bid-deni, sehhet f'pazjenti ttrattati b'idelalisib. L-ghadd tad-demmm ghandu jigi mmonitorjat fil-pazjenti kollha mill-inqas kull gimaghtejn ghall-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 mm<sup>3</sup> (ara sezzjoni 4.2).

### Epatotossicita

Zidiet 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' hsara epatoċellulari inkluż falliment epatiku. Zidiet fit-transaminases tal-fwied ġeneralment 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 regghu bdew idelalisib b'doża aktar baxxa, 26% kellhom rikorrenza ta' zieda fl-ALT/AST. It-trattament b'Zydelig ghandu jitwaqqaf f'każ ta' zieda fl-ALT/AST ta' Grad 3 jew 4 u l-funzjoni tal-fwied ghandha tigi mmonitorjata. It-trattament jista' jerga' jinbeda b'doża aktar baxxa ladarba l-valuri jkunu rritornaw ghal Grad 1 jew anqas (ALT/AST ≤ 3 x ULN).

L-ALT, l-AST, u l-bilirubina totali ghandhom jigu mmonitorjati fil-pazjenti kollha kull gimaghtejn ghall-ewwel 3 xhur ta' trattament, imbagħad kif indikat klinikament. Jekk ikunu osservati zidiet ta' Grad 2 jew oghla fl-ALT u/jew fl-AST, l-ALT, l-AST, u l-bilirubina totali tal-pazjenti ghandhom jigu mmonitorjati kull gimgha sakemm il-valuri jergghu jirritornaw ghal Grad 1 jew anqas.

### Dijarea/kolite

Kazijiet ta' kolite severa relatata mal-medicina sehhe 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

Gew irrappurtati kazijiet ta' pulmonite u ta' pulmonite organizzattiva (uħud b'eżitu fatali) b'idelalisib. F'pazjenti b'episodji pulmonari serji, idelalisib ghandu jigi interrott u l-pazjent ghandu jigi evalwat ghal etjologija li sservi ta' spjega. Jekk tigi dijanjostikata pulmonite sintomatika moderata jew severa jew inkella pulmonite organizzattiva, ghandu jinbeda trattament xieraq u idelalisib irid jitwaqqaf b'mod permanenti.

### Sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermali tossika

Kazijiet tas-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS) u nekrolisi epidermali tossika (TEN) b'rizultati fatali, ġew irrappurtati meta idelalisib ingħata fl-istess hin ma' prodotti medicinali oħrajn assoċjati ma' dawn is-sindromi. Jekk SJS jew TEN ikunu ssuspettati, idelalisib ghandu jigi interrott immedjament u l-pazjent ghandu jigi ttrattat kif xieraq.

### Indutturi ta' CYP3A

L-esponiment ghal 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-plazma jista' jwassal ghal tnaqqis fl-effkaccja, l-ghoti ta' Zydelig flimkien ma' indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A ghandu jigi evitat (ara sezzjoni 4.5).

### Substrati ta' CYP3A

Il-metabolit primarju ta' idelalisib, GS-563117, hu inibitur qawwi ta' CYP3A4. Għaldaqstant, idelalisib ghandu l-potenzjal li jinteraġixxi ma' prodotti medicinali li jigu metabolizzati minn CYP3A, li jista' jwassal ghal zieda fil-koncentrazzjonijiet tas-serum tal-prodott l-iehor (ara sezzjoni 4.5). Meta idelalisib jingħata flimkien ma' prodotti medicinali oħrajn, is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*) għall-prodott l-iehor irid jigi 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 jgħorġu tqal

Nisa li jistgħu jgħorġu 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.

### **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<sub>inf</sub> 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 zieda ta' 26% fis-C<sub>max</sub> u zieda ta' 79% fl-AUC<sub>inf</sub> 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 zieda ta' ~140% fis-C<sub>max</sub> u zieda ta' ~440% fl-AUC<sub>inf</sub> ta' midazolam minħabba 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 (zieda hi indikata bħala “↑”). Din il-lista mhijiex kompluta u hi

maħsuba biex isservi bhala 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**

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

<b>Prodott mediċinali</b>	<b>Effett mistenni ta' idelalisib fuq il-livelli tal-mediċina</b>	<b>Rakkomandazzjoni klinika fuq l-għoti flimkien ma' idelalisib</b>
<b>MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET</b>		
<b>Antifungali</b>		
Ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat.
<b>Antimikobatterjali</b>		
Rifabutin	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Żieda fil-monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' rifabutin li jinkludu newtopenija u uveite hu rakkomandat.
<b>Inibituri tal-protease tal-HCV</b>		
Boceprevir, telaprevir	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat.
<b>Antibijotiċi macrolide</b>		
Clarithromycin, telithromycin	↑ koncentrazzjonijiet 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.
<b>MEDIĊINI ANTIPSIKOTIĊI/NEUROLETTIĊI</b>		
Quetiapine, pimozide	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' quetiapine jew pimozide.  Prodotti mediċinali alternattivi, bħal olanzapine, jistgħu jiġu kkunsidrati.
<b>ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI TA' ENDOTHELIN</b>		
Bosentan	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Għandu jkun hemm kawtela u l-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal tossiċità relatata ma' bosentan.
<b>ALKALOJDI TAL-ERGOT</b>		
Ergotamine, dihydroergotamine	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' ergotamine jew dihydroergotamine.
<b>MEDIĊINI TAL-MOVIMENT GASTROINTESTINALI</b>		
Cisapride	↑ koncentrazzjonijiet fis-serum	Idelalisib m'għandux jingħata flimkien ma' cisapride.
<b>GLUKOKORTIKOJDI</b>		
Kortikosteroidi li jinġibdu 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.

<b>Prodott mediċinali</b>	<b>Effett mistenni ta' idelalisib fuq il-livelli tal-mediċina</b>	<b>Rakkomandazzjoni klinika fuq l-ghoti flimkien ma' idelalisib</b>
<b>INIBITORI TA' HMG CO-A REDUCTASE</b>		
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.
<b>IMMUNOSOPPRESSANTI</b>		
Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	Monitoraġġ terapewtiku hu rakkomandat.
<b>BETAAGONIST LI JINGĪBED MAN-NIFS</b>		
Salmeterol	↑ konċentrazzjonijiet fis-serum	L-ghoti fl-istess hin 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.
<b>INIBITORI TA' PHOSPHODIESTERASE</b>		
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.
<b>SEDATTIVI/MEDIĊINI IPNOTIĊI</b>		
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 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 jgħorġu tqal

Ibbażat fuq sejbiet fl-annimali, idelalisib jista' jikkawża hsara 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 jgħorġu 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 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'annimali 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 mill-halib 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-annimali jindikaw il-potenzjal għal effetti ta' hsara 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' 535 individwu b'tumuri malinni ematoloġiċi, fosthom 399 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-mediċina rrapportati b'idelalisib wahdu 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 hafna ( $\geq 1/10$ ), 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 hafna ( $< 1/10,000$ ), u mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 2: Reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrapportati fi studji kliniċi f'individwi b'tumuri malinni ematoloġiċi li kienu qed jirċievu idelalisib**

Reazzjoni	Kwalunkwe Grad	Grad $\geq 3$
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>		
Infezzjonijiet (inkluż pulmonite kkawżata minn <i>Pneumocystis jirovecii</i> u CMV)*	Komuni hafna	Komuni hafna
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>		
Newtropenija	Komuni hafna	Komuni hafna
Limfoċitożi**	Komuni hafna	Komuni
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>		
Pulmonite	Komuni	Komuni
Pulmonite organizzattiva	Mhux komuni	Mhux komuni
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>		
Dijarea/kolite	Komuni hafna	Komuni hafna
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>		
Żieda fit-transaminase	Komuni hafna	Komuni hafna
Ħsara epatoċellulari	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>		
Raxx***	Komuni hafna	Komuni
Sindrome ta' Stevens-Johnson/ nekrolisi epidermali tossika	Rari	Rari
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</i>		
Deni	Komuni hafna	Komuni
<i>Investigazzjonijiet</i>		
Żieda ta' triglycerides	Komuni hafna	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, raxx, raxx eritematiku, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx pruritik, disturb fil-ġilda, u raxx bil-qxur.



## Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħzula

### *Infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.4)*

B'mod globali kienu osservati frekwenzi oghla 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. Kwazi 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 f'1.7% tal-individwi. Fi studji 312-0116/0117 u 312-0119, raxx (irrapportat bħala dermatite bil-qxur, raxx, raxx eritematiku, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx pruritiku u disturb fil-gilda) sehh fi 28.3% tal-individwi li rċiew idelalisib + antikorp monoklonali anti-CD20 (rituximab jew ofatumumab) u 7.7% li rċiew antikorp monoklonali anti-CD20 biss (rituximab jew ofatumumab). Minn dawn, 4.9% li rċiew idelalisib + antikorp monoklonali anti-CD20 (rituximab jew ofatumumab) u 1.0% li rċiew antikorp monoklonali anti-CD20 biss (rituximab jew ofatumumab) kellhom raxx ta' Grad 3, u ebda individwu ma kellu avveniment avvers 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).

### *Sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermali tossika (ara sezzjoni 4.4)*

Rarment, każijiet ta' SJS u TEN sehhew meta idelalisib inghata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn assoċjati ma' dawn is-sindromi (bendamustine, rituximab, allopurinol u amoxicillin). 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 imniżżla 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: L01XX47

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Idelalisib jinibixxi l-phosphatidylinositol 3-kinase p110δ (PI3Kδ), li huwa iperattiv f'tumuri malinni taċ-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'  $\geq 50\%$  mil-linja bazi 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' Fazi 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/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem [BSA - *body surface area*], ċikli sussegwenti f'500 mg/m<sup>2</sup> BSA) f'kombinazzjoni ma' placebo orali darbtejn kuljum jew ma' idelalisib 150 mg meħud darbtejn kuljum sakemm il-marda pprograsat 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-dijanjsi 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 muriġa fil-qosor f'Tabelli 3 u 4. Il-kurva ta' Kaplan-Meier għal PFS hi pprovduta f'Figura 1.

Meta mqabbla ma' rituximab + placebo, 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: Rizultati tal-effikaċja mill-istudju 312-0116**

	<b>Idelalisib + R N = 110</b>	<b>Plaċebo + R N = 110</b>
<b>PFS</b> 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	
<b>ORR*</b> 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	
<b>LNR**</b> 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	
<b>OS<sup>^</sup></b> 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-ghadd ta' individwi li rrispondew, N: l-ghadd ta' individwi f'kull grupp; NR: ma ntlahaqx. L-analizi 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' analizi 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-analizi ġew inkluzi biss individwi li kellhom kemm valutazzjonijiet fil-linja bazi kif ukoll  $\geq$  valutazzjoni waħda li setgħet tigi evalwata wara l-linja bazi.

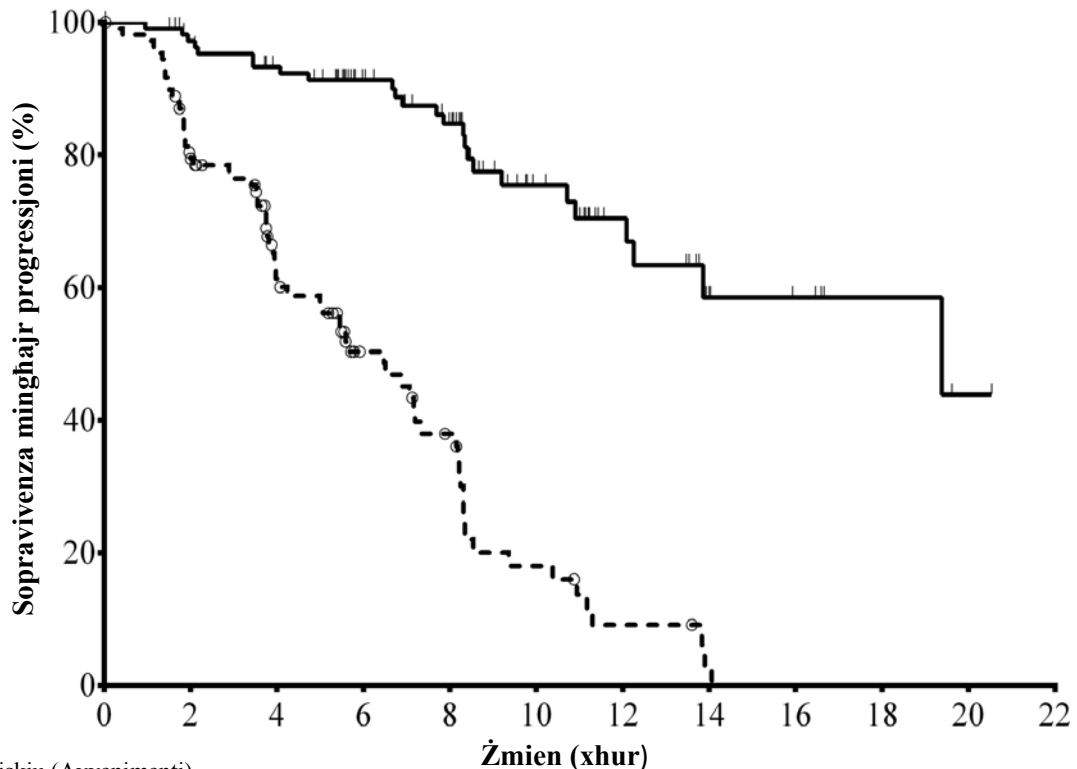
<sup>^</sup> Analizi tas-sopravivenza globali (OS - overall survival) tinkludi data minn individwi li reivew plaċebo + R fl-istudju 312-0116 u sussegwentement irċieview idelalisib fi studju ta' estensjoni, ibbażat fuq analizi intent-to-treat.

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

	<b>Idelalisib + R N = 46</b>	<b>Plaċebo + R N = 49</b>
<b>Thassir ta' 17p/mutazzjoni ta' TP53</b>		
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)
<b>IGHV mingħajr mutazzjoni</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
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)
<b>Età <math>\geq 65</math> sena</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
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-ghadd 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)
Placebo + 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 maqtugh: placebo + R (N = 110)

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

L-analizi ta' PFS giet ibbazata fuq evalwazzjoni minn IRC. Għal individwi fil-grupp tal-placebo + R, is-sommarju jinkludi *data* sal-ewwel dożaġ 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/m<sup>2</sup> BSA fil-ġimġha 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* minghajr 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-ttrattament, 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 ġimġha, jew 12-il infużjoni ta' ofatumumab biss fuq perjodu ta' 24 ġimġha. 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 ġimġha għal 7 doži, u mbagħad kull 4 ġimġha 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 pronjostiċi ċitogenetiċi avversi: 39.5% kellhom tħassir kromosomali 17p u/jew mutazzjoni *TP53*, u 78.5% kellhom ġeni minghajr mutazzjoni għal *IGHV*. Iż-żmien medjan mid-dijanjosi kien ta' 7.7 snin. L-individwi kellhom punteġġ

medjan ta' CIRS ta' 4. L-ghadd medjan ta' terapiji preċedenti kien ta' 3.0. Il-punt finali primarju kien PFS. Rizultati tal-effikaċja huma murija fil-qosor f'Tabelli 5 u 6. Il-kurva ta' Kaplan-Meier ghal PFS hi pprovduta f'Figura 2.

**Tabella 5: Rizultati tal-effikaċja mill-istudju 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b> <b>N = 174</b>	<b>Ofatumumab</b> <b>N = 87</b>
<b>PFS</b> 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	
<b>ORR*</b> 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	
<b>LNR**</b> 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	
<b>OS</b> 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-ghadd ta' individwi li rrispondew; N: l-ghadd 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 ġimghat.

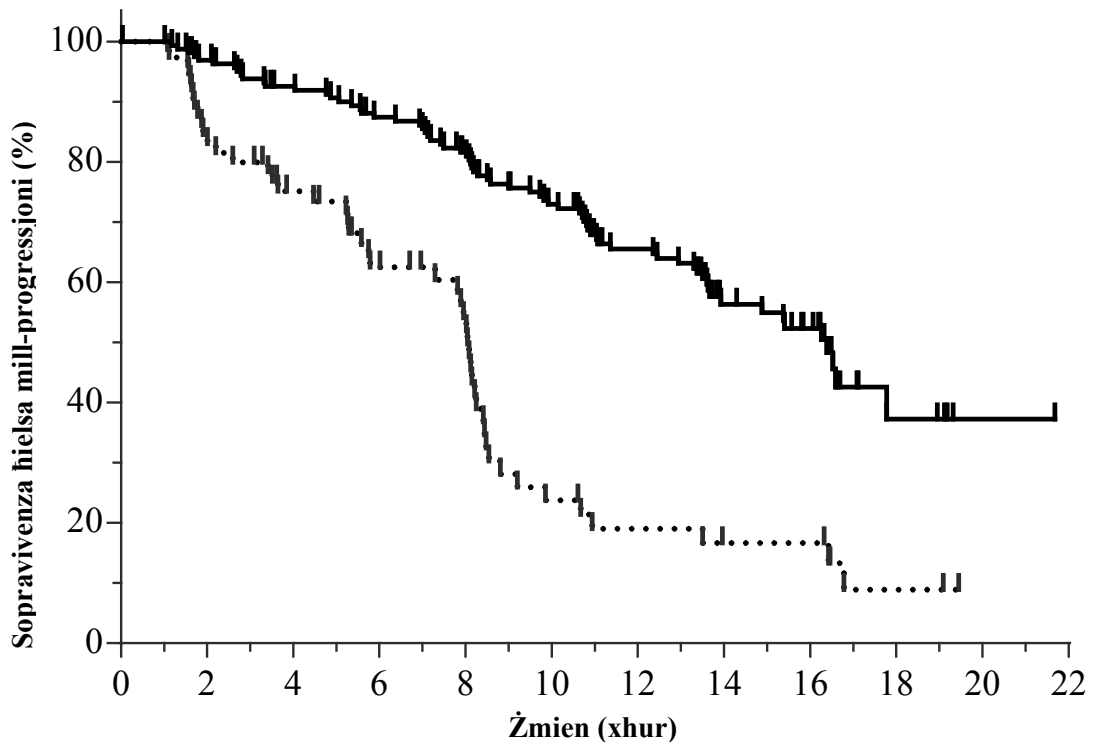
\*\* LNR definit bħala l-proporzjoni ta' individwi li kisbu tnaqqis ta'  $\geq 50\%$  fit-total tal-multiplikazzjoni tal-akbar dijametri perpendikulari ta' leżjonijiet indiċi. F'din l-analiżi ġew inkluzi biss individwi li kellhom kemm valutazzjonijiet fil-linja bażi kif ukoll  $\geq$  valutazzjoni waħda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

	<b>Idelalisib + O</b> <b>N = 70</b>	<b>Ofatumumab</b> <b>N = 33</b>
<b>Thassir ta' 17p/mutazzjoni ta' TP53</b>		
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)
<b>IGHV mingħajr mutazzjoni</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 68</b>
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)
<b>Età <math>\geq 65</math> sena</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 60</b>
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 limfoplasmaċitika/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 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-ahħar 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 (abbazi tal-Kriterji Riveduti ta' Rispons għal Limfoma Malinna [Cheson]), u, għall-individwi b'makroglobulinemija ta' Waldenström, rispons minuri (MR - *minor response*) (abbazi 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 tar-rispons f'individwi b'FL li rċevew trattament b'idelalisib (evalwazzjoni IRC)**

Karatteristika	Individwi tal-istudju n (%)
ORR (limfoma follikulari)* 95% CI	39 (54.2) 42.0 – 66.0
ORR (l-individwi kollha)* 95% CI	71 (56.8) 47.6 – 65.6
Kategorija ta' rispons (limfoma follikulari)* CR PR	6 (8.3) 33 (45.8)

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

\* Rispons kif stabbilit minn kumitat ta' analiżi indipendenti (IRC - *independent review committee*) fejn ORR = rispons totali (CR) + rispons parzjali (PR).

Id-DOR medjan għall-individwi kollha kien ta' 12.5 xhur (12.5 xhur għal individwi b'SLL, u ma ntlahaqx għal individwi b'FL, LPL/WM u MZL). Fost il-122 individwu li kellhom glandoli limfatiċi li setgħu jitkejlu kemm fil-linja bażi kif ukoll wara l-linja bażi, 67 individwu (54.9%) kisbu tnaqqis ta'  $\geq 50\%$  mil-linja bażi fit-total tal-multiplikazzjoni tad-dijametri (SPD - *sum of the products of the diameters*) ta' lezjonijiet indiċi. Mill-individwi li ma rrispondewx, 10 (8.0%) kellhom marda progressiva bhala l-aħjar rispons, u 2 (1.6%) ma setgħux jiġu evalwati. L-OS medjan, li jinkludi follow-up fit-tul għall-125 individwu kollha, kien ta' 20.3 xhur.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'idelalisib f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' neoplażmi maturi taċ-ċellula B (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

#### Assorbiment

Wara l-għoti ta' doża unika ta' idelalisib mill-halq, il-konċentrazzjonijiet 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 iehor 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<sub>inf</sub> 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 wiehed 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-halq. Wara doża unika ta' 150 mg ta' idelalisib ittikkettat b'<sup>14</sup>C mill-halq, 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 pedjatriċi 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 naqqis tal-limfojde fil-milsa, timu, nodi limfatiċi u tessut tal-limfojde assoċjat mal-imsaren. B'mod ġenerali, zoni dipendenti fuq il-B-limfoċiti kienu affettwati aktar minn zoni dipendenti fuq it-T-limfoċiti. Fil-firien, idelalisib għandu l-potenzjal li jinibixxi rispons ta' antikorpi T-dipendenti. Madankollu, idelalisib ma inibixxi ir-rispons tal-ospitu normali għal *Staphylococcus aureus* u ma harrax 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, giet osservata nekrozi epatika f'7 u 5 darbjet 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 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-analizi tal-mutagenesi fil-mikrobi (Ames), ma kienx klastoġeniku fl-analizi *in vitro* tal-aberrazzjoni tal-kromożomi bl-użu ta' limfociti 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 darbjet (raġel/mara) fil-ġrieden meta mqabbel mal-esponiment f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi li nġhataw id-doża rakkomandata ta' 150 mg darbtejn kuljum. Giet osservata żieda marbuta mad-doża f'tumuri f'ġimgħa ta' ċelluli mxerrdin mal-frixa b'incidenza baxxa f'firien irġiel f'esponimenti sa 0.4 darbjet 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 oġhla 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'dozi 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 giet osservata. Il-fertilità fin-nisa ma gietx 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 jġu 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 Inkompatabiltajiet**

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-lijijiet 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

### **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>

## **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 EFFIKAĊI 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**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà fi żmien 8 xhur wara l-awtorizzazzjoni. Sussegwentement, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla 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 EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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 jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

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

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
L-applikant għandu jissottometti r-rapport finali tal-istudju għal studju ta' estensjoni ta' Fazi 3 GS-US-312-0117, biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' idelalisib (GS-1101) flimkien ma' rituximab għal CLL ittrattata fil-passat. Aġġornamenti tal-PFS, OS u t-tul tar-rispons għal pazjenti bi jew mingħajr thassir ta' 17p/mutazzjoni ta' TP53 u l-popolazzjoni kollha għandha tiġi sottomessa.	31 ta' Diċembru 2018
L-applikant għandu jissottometti r-rapport finali tal-istudju għal studju ta' Fazi 2 101-09, biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' idelalisib f'individwi b' NHL indolenti ta' ċelluli B rezistenti għal rituximab u sustanzi alkilatiċi. Aġġornamenti dwar ir-riżultati tal-effikaċja u s-sigurtà li jinkludu s-sopravivenza globali u aġġornamenti tal-analizijiet ta' individwi b' limfopenija fil-linja bazi, għandhom jiġu sottomessi.	30 ta' Ġunju 2019
L-applikant għandu jissottometti r-rapport finali tal-istudju għall-istudju ta' estensjoni 101-99.	31 ta' Diċembru 2018

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**TIKKETTA TAL-KARTUNA**

**1. ISEM TAL-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' 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 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: {numru}  
SN: {numru}  
NN: {numru}

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

**1. ISEM TAL-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' 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 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 TAL-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: {numru}  
SN: {numru}  
NN: {numru}

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

**1. ISEM TAL-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

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha 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 taħzen Zydelig
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Zydelig u għalxiex jintuża

Zydelig hu mediċina 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 kanċeruzi, billi jimblokkaha, Zydelig se joqtol u jnaqqas in-numru ta' ċelluli tal-kanċer.

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

##### 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 jghixu għal żmien twil iżżejjed, għalhekk ikun hemm iżżejjed minnhom jiċċirkolaw fid-demmm.

F'CLL, it-trattament b'Zydelig jintuża f'kombinazzjoni ma' mediċina oħra (rituximab jew ofatumumab) f'pazjenti li jkollhom ċerti fatturi ta' riskju għoljin jew f'pazjenti li l-kanċer tagħhom reġa' tfaċċa wara mill-inqas trattament wiehed 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 jghixu 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'żewġ 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 (imnizzla fis-sezzjoni 6).  
→ **Kellem lit-tabib tiegħek** jekk dan japplika għalik.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Zydelig. Ghid 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 wiehed ta' infezzjoni. It-tabib tiegħek se jimmonitorja għal evidenza ta' infezzjoni. Ghid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk timrad (speċjalment b'deni, sogħla jew diffikultajiet biex tiehu n-nifs) waqt li tkun qed tiehu Zydelig.

Ghid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tinnota jew xi hadd jinnota fik: telf ta' memorja, problemi biex tahseb, diffikultà biex timxi jew telf tal-vista – dawn jistgħu jkunu minhabba infezzjoni fil-mohħ rari hafna iżda serja li tista' tkun fatali (lewkoenċefalopatija 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 qieghed 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. Ghid lit-tabib tiegħek minnufih mal-ewwel sinjal ta' dijarea.

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

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

Kundizzjonijiet severi ta' nfafet fuq il-gilda ġew irrappurtati f'xi nies li rċiew Zydelig waqt li kienu qed jirċiewu wkoll medicini oħrajn magħrufin li jikkawżaw dawn il-kundizzjonijiet li potenzjalment huma ta' periklu għall-ħajja. L-inafet jistgħu jinvolvu wkoll il-kisja tal-halq, il-partijiet ġenitali, u/jew l-għajnejn It-tqaxxir tal-gilda jista' jwassal għal infezzjoni serja. Ghid lit-tabib tiegħek minnufih:

- jekk ikollok hmura u nfafet fuq il-gilda
- jekk ikollok nefha u nfafet tal-kisja tal-halq, fil-partijiet ġenitali, u/jew fl-għajnejn

Testijiet tal-laboratorju jistgħu juru zieda fiċ-ċelluli bojod tad-demem (imsejha "limfoċiti") fid-demem tiegħek fl-ewwel ftit ġimghat ta' trattament. Dan huwa mistenni u jista' jdum għal ftit xhur. Dan ġeneralment ma jfissirx li l-kanċer 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'kazijiet rari jista' jkun jehtieg 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.

### Medicini oħra u Zydelig

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

**Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-ahhar jew tista' tiehu xi medicini ohra.** Dan huwa importanti hafna, billi l-użu ta' aktar minn medicina wahda fl-istess hin jista' jsahhah jew idghajjef l-effett taghhom.

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

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

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

Staqsijiet lit-tabib tieghek jekk għandek xi mistoqsija dwar kwalunkwe wahda mill-medicini tieghek.

### **Tqala u treddigh**

- **Zydelig ma ghandux 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 tohroġ 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 tiehu Zydelig u għal xahar wara l-aħħar trattament tiegħek.
- **Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tohroġ tqila.**

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

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Zydelig mhuwiex probabbli li jaffettwa l-hila 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 tiehu Zydelig**

Dejjem għandek tiehu 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-halq 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 shiha.** M'għandekx tomgħod jew tfarrak il-pillola. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi biex tibra' l-pilloli.

### **Jekk tiehu Zydelig aktar milli suppost**

Jekk aċċidentalment tiehu 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-flixkun u dan il-fuljett ta' tagħrif miegħek sabiex tkun tista' tiddeskrivi faċilment x'hadt.

### **Jekk tinsa tiehu Zydelig**

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

### **Tiqafx tiehu Zydelig**

Tiqafx tiehu 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, staqsi lit-tabib tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

**Xi effetti sekondarji jistghu jkunu serji.**

**Triq TIEQAF tiehu Zydelig u tfitteż għajnuna medika immedjetament jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:**

- ħmura u nfafet fuq il-ġilda
- nefha u nfafet tal-kisja tal-ħalq, fil-partijiet ġenitali, u/jew fl-għajnejn

**Effetti sekondarji oħrajn**

**Effetti sekondarji komuni ħafna**

*(jistghu 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 jistghu juru wkoll:*

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

**Effetti sekondarji komuni**

*(jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)*

- infjammazzjoni tal-pulmuni
- ħsara fil-fwied

*It-testijiet tad-demem jistghu juru wkoll:*

- zieda fil-livelli tax-xahmijiet fid-demem

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. 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' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħżen Zydelig**

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri 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 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).

### **Kif jidher Zydelig u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli miksija b'rita huma orangjo, b'forma ovali, imnaqqxin b'“GSI” fuq naha waħda u “100” fuq in-naha 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-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
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 SPRL-BVBA  
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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**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

**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**

Gilead Sciences Ltd  
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>

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Zydelig 150 mg pilloli miksija b'rita Idelalisib

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-mediċina 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 taħzen Zydelig
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Zydelig u għalxiex jintuża

Zydelig hu mediċina 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 żzejjed f'ċerti ċelluli bojod tad-demmm kanċeruzi, billi jimblokkaha, Zydelig se joqtol u jnaqqas in-numru ta' ċelluli tal-kanċer.

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

##### 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 iżzejjed, għalhekk ikun hemm iżzejjed minnhom jiċċirkolaw fid-demmm.

F'CLL, it-trattament b'

Zydelig jintuża f'kombinazzjoni ma' mediċina oħra (rituximab jew ofatumumab) f'pazjenti li jkollhom ċerti fatturi ta' riskju għoljin jew f'pazjenti li l-kanċer tagħhom reġa' tfaċċa wara mill-inqas trattament wiehed 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 iżzejjed, għalhekk ikun hemm iżzejjed 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'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Zydelig

### Tihux Zydelig

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Zydelig. Ghid 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 wiehed ta' infezzjoni. It-tabib tiegħek se jimmonitorjak għal evidenza ta' infezzjoni. Ghid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk timrad (speċjalment b'deni, sogħla jew diffikultajiet biex tiehu n-nifs) waqt li tkun qed tiehu Zydelig.

Ghid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tinnota jew xi hadd jinnota fik: telf ta' memorja, problemi biex tahseb, diffikultà biex timxi jew telf tal-vista – dawn jistgħu jkunu minhabba infezzjoni fil-mohħ rari hafna iżda serja li tista' tkun fatali (lewkoenċefalopatija 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 qieghed 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. Ghid lit-tabib tiegħek minnufih mal-ewwel sinjal ta' dijarea.

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

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

Kundizzjonijiet severi ta' nfafet fuq il-gilda ġew irrappurtati f'xi nies li rċiew Zydelig waqt li kienu qed jirċiewu wkoll medicini oħrajn magħrufin li jikkawżaw dawn il-kundizzjonijiet li potenzjalment huma ta' periklu għall-ħajja. L-inafet jistgħu jinvolvu wkoll il-kisja tal-halq, il-partijiet ġenitali, u/jew l-għajnejn It-tqaxxir tal-gilda jista' jwassal għal infezzjoni serja. Ghid lit-tabib tiegħek minnufih:

- jekk ikollok hmura u nfafet fuq il-gilda
- jekk ikollok nefha u nfafet tal-kisja tal-halq, fil-partijiet ġenitali, u/jew fl-għajnejn

Testijiet tal-laboratorju jistgħu juru zieda fiċ-ċelluli bojod tad-demem (imsejha "limfoċiti") fid-demem tiegħek fl-ewwel ftit ġimghat ta' trattament. Dan huwa mistenni u jista' jdum għal ftit xhur. Dan ġeneralment ma jfissirx li l-kanċer 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'kazijiet rari jista' jkun jehtieg 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.

### Medicini oħra u Zydelig

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

**Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-ahhar jew tista' tiehu xi medicini ohra.** Dan huwa importanti hafna, billi l-użu ta' aktar minn medicina wahda fl-istess hin jista' jsahhah jew idghajjef l-effett taghhom.

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

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

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

Staqsijiet lit-tabib tieghek jekk għandek xi mistoqsija dwar kwalunkwe wahda mill-medicini tieghek.

### **Tqala u treddigh**

- **Zydelig ma ghandux 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 tohrog' tqila waqt li tkun qiegħda tiġi trattata 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 tiehu Zydelig u għal xahar wara l-aħħar trattament tiegħek.
- **Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tohrog' tqila.**

**M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tiehu 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-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

## **3. Kif għandek tiehu Zydelig**

Dejjem għandek tiehu 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 shiha.** M'għandekx tomghod jew tfarrak il-pillola. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi biex tibra' l-pilloli.

### **Jekk tiehu Zydelig aktar milli suppost**

Jekk aċċidentalment tiehu 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-flixxun u dan il-fuljett ta' tagħrif miegħek sabiex tkun tista' tiddeskrivi faċilment x'ħadt.

### **Jekk tinsa tiehu Zydelig**

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

### **Tiqafx tiehu Zydelig**

Tiqafx tiehu 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, staqsi lit-tabib tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

## **Xi effetti sekondarji jistghu jkunu serji.**

**Triq TIEQAF tiehu Zydelig u tfitteż għajnuna medika immedjetament jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:**

- ħmura u nfafet fuq il-ġilda
- nefha u nfafet tal-kisja tal-ħalq, fil-partijiet ġenitali, u/jew fl-għajnejn

## **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-demem
- infezzjonijiet
- deni

*It-testijiet tad-demem jistghu juru wkoll:*

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

### **Effetti sekondarji komuni**

*(jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)*

- infjammazzjoni tal-pulmuni
- ħsara fil-fwied

*It-testijiet tad-demem jistghu juru wkoll:*

- zieda fil-livelli tax-xahmijiet fid-demem

## **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. 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' tgħin 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-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Zydelig**

- **Is-sustanza attiva hi idelalisib.** Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' idelalisib.

- **Is-sustanzi mhux attivi 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 ahmar (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-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
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 SPRL-BVBA  
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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**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

**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**

Gilead Sciences Ltd  
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>