

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Joena 70 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha leniolisib phosphate ekwivalenti għal 70 mg leniolisib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 241.16 mg ta' lactose monohydrate.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita safra, b'forma ovali, bikonvessa, u bit-tarf iċċanfrinat imnaqqxa b'"70" fuq naha u "LNB" fuq l-oħra, b'tul ta' madwar 16 mm, wisa' ta' 6.3 mm u ħxuna ta' 6.0 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Joena huwa indikat għat-trattament tas-sindrome ta' phosphoinositide 3-kinase delta attiv (APDS, *activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome*) f'adulti u adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu 45 kg jew aktar.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament irid jinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immanigġjar ta' defiċjenzi immunitarji primarji.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 70 mg leniolisib darbtejn kuljum b'intervall ta' madwar 12-il siegħa. Joena huwa indikat f'adulti u f'adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu 45 kg jew aktar.

It-trattament għandu jitkompla sakemm jiġi osservat benefiċċju jew sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli.

Doża maqbuża

Jekk doża tinqabeż b'aktar minn 6 sigħat, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża iżda għandu jkompli d-dożaġġ fil-hin skedat li jmiss.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn xhin jieħu leniolisib, il-pazjent għandu jieħu pillola oħra ta' leniolisib kemm jista' jkun malajr. Jekk il-pazjent jirremetti aktar minn siegħa wara d-dożaġġ, m'għandux jieħu doża addizzjonali.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' leniolisib fit-tfal b'età ta' inqas minn 12-il sena jew li jiżnu inqas minn 45 kg għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Anzjani

M'hemm l-ebda data dwar pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar. Mhi rakkomandata l-ebda modifikazzjoni fid-doża għal pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-kliwi

Leniolisib ma ġiex studajt f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina (CrCL) ta' 15 sa 89 mL/min). Mhi rakkomandata l-ebda modifikazzjoni fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Indeboliment tal-fwied

Leniolisib ma ġiex studajt f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. L-użu ta' leniolisib f'pazjenti b'indeboliment moderat sa sever tal-fwied (Klassi B jew Ċ ta' Child-Pugh) mhuwiex rakkomandat.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Joenja jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-pilloli għandhom jinbelghu shaħ. Taqsamx, tfarrakx u tomghodx il-pilloli.

Sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku

Għall-pazjenti li jużaw antaċidi li jahdmu lokalment b'mod kroniku, l-antaċidu għandu jittiehed jew saġhtejn qabel l-ġotti ta' leniolisib jew inkella saġhtejn wara (ara sezzjoni 4.5).

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

Avvenimenti avversi relatati mal-immunità

Sehhew avvenimenti avversi relatati mal-immunità serji u kultant fatali, bħal infezzjonijiet severi, reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*), pulmonite, dijarea severa/kolite u tossiċità tal-fwied f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu inibituri oħrajn ta' phosphoinositide 3-kinase delta (PI3Kδ) għat-trattament ta' kanċers ematologiċi jew solidi. Dawn l-avvenimenti serji ma ġewx assoċjati mal-użu ta' Joenja f'pazjenti b'APDS. Joenja mhuwiex approvat għat-trattament ta' kanċers ematologiċi jew solidi.

Għoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4

It-terapija flimkien ma' inibitur qawwi taċ-ċitokromu P450 (CYP)3A4 ziedet l-esponiment għal leniolisib. L-użu ta' leniolisib flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5). Jekk huwa meħtieġ li jintużaw inibituri qawwija ta' CYP3A4, huwa rakkomandat li Joenja jitwaqqaf jumejn qabel jingħata l-inibitur ta' CYP3A4. JOENJA jista' jerga' jinbeda 7 ijiem wara li jitwaqqaf l-inibitur ta' CYP3A4.

Għoti flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4

L-użu flimkien jista' jirriżulta fi tnaqqis fl-esponiment għal leniolisib u b'hekk f'effikaċja mnaqqa ta' leniolisib. Għalhekk, l-użu ta' leniolisib flimkien ma' indutturi qawwija u moderati ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Għoti flimkien mat-trasportatur tal-anjoni organiċi (OAT)P1B1, OATP1B3, u substrati tal-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein)

Meta leniolisib ingħata flimkien ma' rosuvastatin, leniolisib irdoppja l-esponiment sistemiku ta' rosuvastatin. L-użu ta' leniolisib flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' dawn it-trasportaturi għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Għoti flimkien ma' inibituri ta' BCRP

L-użu konkomitanti jista' jirriżulta f'esponiment miżjud għal leniolisib, li jista' jwassal għal riskju miżjud ta' reazzjonijiet avversi. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' leniolisib ma' inibituri tat-trasportatur tal-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP) għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Għoti flimkien ma' substrati ta' OAT3

Għal sottostrati ta' OAT3 b'indici terapewtiku dejjaq (eż., methotrexate), immonitorja l-pazjenti għal avvenimenti avversi u kkunsidra aġġustamenti fid-doża jekk l-għoti flimkien ma jistax jiġi evitat (Ara sezzjoni 4.5).

Substrati ta' UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1

In vitro, leniolisib huwa inibitur ta' UGT1A1, u għalkemm mhux mistenni li jkun hemm interazzjoni klinika rilevanti, l-għoti ta' leniolisib flimkien ma' substrat ta' UGT1A1 għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku

Għall-pazjenti li jużaw l-antaċidi b'mod kroniku, l-antaċidu għandu jittiehed jew sagħtejn qabel l-għoti ta' Joenja jew inkella sagħtejn warajh (ara sezzjoni 4.5).

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva hafna waqt li jkunu qegħdin jiehdu Joenja u għal ġimgħa wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6). Joenja mhux rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw metodi effettivi hafna ta' kontraċezzjoni. Ivverifika l-istat tat-tqala f'nisa li jistgħu joħorġu tqal qabel tibda t-trattament b'Joenja.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kontenut ta' lactose

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-farmakokinetika ta' leniolisib

Inibituri ta' CYP3A4

Leniolisib jitneħħa primarjament permezz ta' metabolizmu ossidattiv (primarjament l-idrossilazzjoni u d-dealkilazzjoni) minn isoenzimi ta' CYP (l-aktar CYP3A4, 95.4%). Fi studju ta' adulti f'saħħithom, l-għoti flimkien ta' leniolisib u itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4, irriżulta f'żieda b'darbtejn fl-esponiment ta' leniolisib. L-użu ta' leniolisib flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż., cobicistat, danoprevir, elvitegravir, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir, ombitasvir, paritaprevir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telithromycin, tipranavir, troleandomycin, voriconazole) għandu jiġi evitat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indutturi ta' CYP3A4

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni b'leniolisib u indutturi qawwija u moderati ta' CYP3A4. L-użu flimkien jista' jirriżulta fi tnaqqis fl-esponiment għal leniolisib u b'hekk f'effikaċja mnaqqsa ta' leniolisib. Għalhekk, l-użu ta' leniolisib flimkien ma' indutturi qawwija u moderati ta' CYP3A4 (eż., avasimibe, carbamazepine, mitotane, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin, St. John's Wort, bosentan, efavirenz, etravirine, modafenil, nafcillin) għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

Inibituri ta' BCRP

Leniolisib huwa substrat ta' trasportaturi ta' BCRP. Ma sarux studji ta' interazzjoni b'leniolisib u inibituri qawwija ta' BCRP. L-użu konkomitanti jista' jwassal għal esponiment miżjud għal leniolisib, li jista' jwassal għal riskju miżjud ta' effetti avversi. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' leniolisib ma' inibituri qawwija ta' BCRP (eż., curcumin, cyclosporine) għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

Sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku

Leniolisib juri solubbiltà dipendenti fuq il-pH, b'solubbiltà aktar baxxa f'valuri ta' pH ogħla. L-antaċidi li jaġixxu lokalment (eż., antaċidi bbażati fuq magnesium, aluminium u calcium, sodium bicarbonate) għandhom jittieħdu jew sagħtejn qabel l-għoti ta' leniolisib jew inkella sagħtejn warajh (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Prodotti mediċinali li l-esponiment tagħhom jinbidel minn leniolisib

Substrati ta' OATP1B1, ta' OATP1B3 u ta' BCRP

Meta leniolisib ingħata flimkien ma' rosuvastatin, leniolisib irdoppja l-esponiment ta' rosuvastatin. L-użu ta' leniolisib flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' OATP1B1, OATP1B3 u BCRP (eż., rosuvastatin, pitavastatin, letermovir) għandu jiġi evitat.

Substrati ta' OAT3

Leniolisib huwa inibitur ta' OAT3 u jista' jżid l-esponiment sistemiku għal substrati ta' OAT3 (eż., adefovir, baricitinib, bumetanide, cefaclor, ceftizoxime, ciprofloxacin, famotidine, furosemide, methotrexate, oseltamivir carboxylate, benzylpenicillin [penicillin G], tenofovir). Meta jingħataw flimkien, leniolisib iżid l-esponiment għal furosemide b'1.4 darbiet. Evita l-użu ta' leniolisib flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' OAT3 b'indici terapewtiku dejjaq (eż., methotrexate).

Substrati ta' UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1

In vitro, leniolisib huwa inibitur ta' UGT1A1, u għalkemm mhux mistenni li jkun hemm interazzjoni klinika rilevanti, l-għoti ta' leniolisib flimkien ma' substrat ta' UGT1A1 (eż., irinotecan) għandu jiġi evitat.

Kontraċettivi ormonali

L-għoti ta' leniolisib ma' kontraċettivi orali ta' doża waħda li fih ethinylestradiol u levonorgestrel żied l-esponiment ta' ethinylestradiol b'madwar 30% mingħajr ebda effett fuq l-esponiment għal levonorgestrel. Huwa improbabli li ż-żieda fl-esponiment ta' ethinylestradiol tnaqqas l-effettività ta' kontraċettivi orali kkombinat magħmul minn ethinylestradiol u levonorgestrel.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi ħafna waqt it-trattament b'Joenja u għal ġimgħa wara l-aħħar doża. Abbażi ta' sejbiet minn studji fuq l-annimali, leniolisib jista' jikkawża ħsara lill-fetu (ara sezzjoni 5.3). Ivverifika l-istat tat-tqala f'nisa li jistgħu joħorġu tqal qabel tibda t-trattament b'Joenja.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' leniolisib f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Joenja mhux rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw metodi effettivi ħafna ta' kontraċezzjoni.

Treddigh

Mhux magħruf jekk leniolisib / metaboliti jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. *Data* farmakokinetika/tossikoloġika disponibbli fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' leniolisib fil-halib (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mreddgħa mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Joenja.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* mill-bnedmin disponibbli dwar l-effett ta' leniolisib fuq il-fertilità. Studji f'annimali wrew effetti fuq l-organi riproduttivi maskili (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Leniolisib 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

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar komunement waqt it-trattament b'leniolisib kienu wġiġħ ta' ras (32%), rimettar (16%), žieda fil-piż (13%) u alopeċja (11%). Abbażi tad-*data* tal-laboratorju mill-istudji kliniċi, 33% tal-pazjenti esperjenzaw tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Is-sigurtà ta' leniolisib giet evalwata fi 38 pazjent adolexxenti u adult b'APDS li pparteċipaw fil-parti kkontrollata bi placebo ta' Studju 2201, u fi studju dwar is-sigurtà open label. Sebgħa u tletin minn 38 pazjent irċewew leniolisib 70 mg mill-ħalq darbtejn kuljum għal mill-inqas 60 ġimgħa u 84% kienu esposti għal 108 ġimgħat jew aktar. It-tul medjan tat-trattament b'leniolisib kien ta' madwar 4 snin, u 10 pazjenti kellhom aktar minn 5 snin ta' esponiment għal leniolisib.

Il-lista li ġejja ta' reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq l-esperjenza minn provi kliniċi u fuq l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi fit-Tabella 1 huma mniżżla skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), u rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont il-frekwenza tagħhom bl-aktar frekwenti l-ewwel.

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi fis-sistema immunitarja	Sensittività eċċessiva*	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigħ ta' ras	Komuni ħafna
Disturbi gastrointestinali	Rimettar	Komuni ħafna
	Dispepsja	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja	Komuni ħafna
	Dermatite atopika**	Komuni
	Raxx	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja	Komuni
Investigazzjonijiet	Żieda fil-piż	Komuni ħafna
	Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili	Komuni ħafna

*Sensittività eċċessiva: inklużi ħakk, ħmura tal-ġilda, ħorriqija, raxx, diffikultà fit-tehid tan-nifs jew biex tibla' (mill-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' Joenja)

**Dermatite atopika: inklużi dermatite atopika u ekzema

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili

Seba' (33%) pazjenti li kienu qed jirċievu leniolisib żviluppaw għadd assolut ta' newtrofili (ANC, *absolute neutrophil count*) temporanju ta' bejn 500 u 1 500 ċellula/ μ L. L-ebda pazjent ma żviluppa ANC ta' < 500 ċellula/ μ L u ma kien hemm l-ebda rapport ta' infezzjoni assoċjata man-newtropenija. Għe rappurtat każ wieħed ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili ta' Grad 3 li kien ikkunsidrat li huwa relatat ma' leniolisib.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġew identifikati waqt l-użu ta' Joenja wara t-tqegħid fis-suq.

Popolazzjoni pedjatrika

Tlettax-il pazjent b'età ta' 12 sa 17-il sena kienu ttrattati b'leniolisib fil-provi kliniċi. Il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi huma simili għal dawk fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Jekk isseħħ doża eċċessiva, il-pazjent irid jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8). It-trattament ta' doża eċċessiva b'leniolisib jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' appoġġ inkluż il-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istatus kliniku tal-pazjent.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti, immunostimulanti oħra, Kodiċi ATC: L03AX22

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Leniolisib jinibixxi b'mod selettiv PI3Kδ billi jimblokka s-sit ta' rbit attiv ta' PI3Kδ. Varjanti ta' kisba ta' funzjoni fil-gene li tikkodifika s-subunità katalitika p110δ (li jirriżultaw f' APDS1) jew varjanti ta' telf ta' funzjoni fis-subunità regolatorja p85α (li jirriżultaw f' APDS2) it-tnejn iwasslu għal sinjalazzjoni iperattiva ta' PI3Kδ li twassal għal zieda fil-produzzjoni ta' phosphatidylinositol 3,4,5 trisphosphate u proteina kinase B fosforilata (pAkt) downstream. Permezz ta' inibizzjoni ta' PI3Kδ li b'hekk tonqos il-produzzjoni ta' PIP3, l-iperattività tal-mogħdija downstream ta' Akt/il-mira mammifera ta' rapamycin (mTOR, mammalian target of rapamycin) titnaqqas, bid-defiċjenzi sussegwenti u r-regolazzjoni hażina tal-popolazzjonijiet taċ-ċelluli B u T jinnormalizzaw.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' leniolisib giet evalwata fi Studju 2201, studju ta' fażi 2/3, blinded u kkontrollat bi placebo ta' 12-il ġimgha fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali f' 31 pazjent b'varjant patoġeniku kkonfermat assoċjat ma' APDS f' *PIK3CD* jew f' *PIK3R1*. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali 2:1 biex jirċievu leniolisib 70 mg jew placebo darbtejn kuljum. Id-demografika tal-pazjenti fil-linja bażi hija ppreżentata fit-Tabella 2.

Tabella 2 Karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi (Studju 2201)

Karatteristiċi demografiċi u tal-marda	Leniolisib 70 mg (N=21)	Placebo (N=10)
Demografika		
Età¹ (Snin) medja (SD)	22.2 (10.00)	26.7 (13.43)
Kategoriji tal-Età		
< 18, n (%)	8 (38)	4 (40)
(Min., Mass.)	(12, 17)	(15, 17)
≥ 18, n (%)	13 (62)	6 (60)
(Min., Mass.)	(18, 54)	(18, 48)
Sess, n (%)		
Irgiel	11 (52)	4 (40)
Nisa	10 (48)	6 (60)
Razza, n (%)		
Asjatiċi	1 (5)	1 (10)
Suwed	1 (5)	1 (10)
Bojod	18 (86)	7 (70)
Oħrajn	1 (5)	1 (10)
Etniċità, n (%)		
Ispaniċi jew Latini	0	1 (10)
Mhux Ispaniċi jew Latini	14 (67)	7 (70)
Mhux irrappurtata	7 (33)	2 (20)
Karatteristiċi tal-marda		
APDS 1 (il-varjant <i>PIK3CD</i>), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (il-varjant <i>PIK3R1</i>), n (%)	5 (24)	1 (10)
Glukokortikoidi fl-istess hin, n (%)	12 (57)	6 (60)
Immunoglobulina G (IgG, immunoglobulin G) fl-istess hin, n (%)	14 (67)	7 (70)
Użu preċedenti ta' rapamycin/sirolimus, n (%)	4 (19)	3 (30)

SD – standard deviation (devjazzjoni standard)

¹Età tal-pazjent minn Jum -4 tal-istudju sad-dożaġġ inizjali

Il-pazjenti kellhom limfoproliferazzjoni nodali u/jew estranodali, kif imkejla minn leżjoni nodali indiċi magħżula permezz tal-metodoloġija ta' Cheson fuq CT jew MRI u sejbiet u manifestazzjonijiet kliniċi kompatibbli ma' APDS (eż., storja ta' infezzjonijiet oto-sino-pulmonari ripetuti, disfunzjoni tal-organi). Inibituri ta' mTOR u inibituri ta' PI3Kδ (selettivi jew mhux selettivi) kienu pprojbiti fi żmien 6 ġimghat mil-linja bażi u matul l-istudju. Barra minn hekk, pazjenti ttrattati b'sustanzi li jnaqqsu ċ-ċelluli B preċedenti jew konkorrenti (eż., rituximab) fi żmien 6 xhur mil-linja bażi kienu esklużi mill-

istudju, sakemm il-limfoċiti B assoluti fid-demmi ma kinux normali. Is-sustanzi li jnaqqsu ċ-ċelluli B kienu pprojbiti matul l-istudju.

Il-punti aħharin koprimarji tal-effikaċja kienu titjib fil-limfoproliferazzjoni kif imkejjel b'bidla mil-linja bażi fil-limfadenopatija mkejjla mis-somma ttrasformata b' $\log_{10}$ tad-dijametri tal-prodott (SPD, *sum of product diameters*) ta' leżjonijiet indiċi, u n-normalizzazzjoni tal-immunofenotip kif imkejjla mill-perċentwali ta' ċelluli B naïve miċ-ċelluli B totali. Tabella 3 tippreżenta r-riżultati għall-punti aħharin koprimarji.

Tabella 3 Analizi primarja tal-bidla mil-linja bażi f'Ġimgħa 12 (Jum 85)

	Leniolisib (N=21)	Plaċebo (N=10)
SPD ittrasformata b'$\log_{10}$ tal-leżjonijiet indiċi (minbarra pazjenti b'0 leżjonijiet fil-linja bażi)^a		
n ^b	18	8
Medja fil-linja bażi (SD)	3.03 (0.42)	3.05 (0.39)
Bidla mil-linja bażi, medja LS (SE)	-0.30 (0.04)	-0.06 (0.06)
Differenza vs plaċebo (CI ta' 95%)		-0.24 (-0.37, -0.11)
Valur p		0.0012
Perċentwal ta' ċelluli B naïve mit-total ta' ċelluli B (pazjenti b'< 48% ta' ċelluli B naïve fil-linja bażi)^c		
n ^d	8	5
Medja fil-linja bażi ^e (SD)	27.16 (13.16)	30.51 (7.97)
Bidla mil-linja bażi, medja LS (SE)	34.76 (3.08)	-5.37 (3.95)
Differenza vs plaċebo (CI ta' 95%)		40.13 (28.51, 51.75)
Valur p		<0.0001

CI=*confidence interval* (intervall ta' kunfidenza); SD=*standard deviation* (devjazzjoni standard); SE=*standard error* (żball standard); SPD=*sum of product diameters* (somma tad-dijametri tal-prodott); vs=*versus*; Medja LS=*least-squares mean* (medja tal-inqas kwadri)

Nota: Il-bidla medja LS mil-linja bażi, id-differenza fil-bidla medja LS mil-linja bażi bejn leniolisib u l-plaċebo, u l-valur p tagħha, inkisbu minn mudell ta' Analizi tal-Kovarjanza bi trattament bħala effett fiss u SPD tal-linja bażi ttrasformata b' $\log_{10}$ bħala kovariat. L-użu kemm ta' glukokortikoidi kif ukoll ta' IV Ig fil-linja bażi kien inkluz bħala kovarijati kategoriċi (iva/le).

^aIl-bidla fid-daqs tal-leżjoni indiċi tkejjlet bl-użu ta' SPD ittrasformata b' $\log_{10}$ tal-akbar glandoli limfatiċi (massimu ta' 6) identifikati skont il-kriterji ta' Cheson fuq CT/MRI.

^bL-analiżi eskcludiet 2 pazjenti minn kull grupp ta' trattament minhabba devjazzjonijiet mill-protokoll u pazjent wiehed fuq leniolisib li kellu riżoluzzjoni kompluta tal-leżjoni indiċi identifikata fil-linja bażi.

^cPazjenti b'perċentwal imnaqqas ta' ċelluli B naïve fil-linja bażi (iddefinit bħala inqas minn 48% bħala l-aktar valur baxx fost l-etajiet kollha fil-letteratura) biss kienu inkluzi fl-analiżi.

^dL-analiżi eskcludiet 2 pazjenti minn kull grupp ta' trattament minhabba devjazzjonijiet mill-protokoll, 5 pazjenti fuq leniolisib u 3 pazjenti fuq plaċebo bi 48% ċelluli B naïve jew aktar fil-linja bażi, 5 pazjenti fuq leniolisib mingħajr ebda kejl ta' Jum 85, u pazjent wiehed fuq leniolisib mingħajr ebda kejl fil-linja bażi.

^eIl-linja bażi hija ddefinita bħala l-medja aritmetika tal-valuri fil-Linja Bażi u f'Jum 1 meta t-tnejn kienu disponibbli, u jekk xi wiehed mill-valuri kien nieqes, intuża l-valur eżistenti.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'leniolisib f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'APDS (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Ċirkustanzi eċċezzjonali

Dan il-prodott mediċinali għe awtorizzat taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni shiħa dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' leniolisib ġiet studjata f'individwi f'saħħithom u pazjenti adulti u adolexxenti b'APDS. Il-konċentrazzjonijiet tal-medicina fl-istat fiss jistgħu jkunu mistennija li jintlaħqu wara bejn wieħed u ieħor jumejn sa 3 ijiem ta' trattament b'leniolisib. Il-farmakokinetika ta' leniolisib hija simili bejn parteċipanti f'saħħithom u pazjenti b'APDS.

Assorbiment

Fi studju kkontrollat bi placebo, b'doża waħda u b'doži multipli li jizdiedu f'individwi f'saħħithom, leniolisib ġie assorbit malajr fl-istat sajjem, b'ħin medjan sal-konċentrazzjoni massima fil-plażma (t_{max}) ta' madwar siegħa wara d-doża. It- T_{max} deher li huwa indipendenti mid-doża u ma nbidilx wara bosta doži orali.

L-effett tal-ikel

L-ġhoti ta' doża waħda ta' 70 mg leniolisib flimkien ma' ikla b'ħafna xaham ittardja r-rata ta' assorbiment (T_{max}) bi 3 sigħat (minn 0.64 sigħat [waqt is-sawm] għal 3.51 sigħat [mal-ikel]) u naqqas is- C_{max} bħala medja b'41% iżda mhux il-grad ta' assorbiment (erja taħt il-kurva [AUC, *area under curve*]). L-impatt tal-ikel fuq l-assorbiment ta' leniolisib mhux mistenni li jkun klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Id-diżintegrazzjoni sistemika fil-konċentrazzjoni ta' leniolisib fil-plażma maż-żmien hija biesponenzjali, u tindika ttardjar fid-distribuzzjoni lejn it-tessuti periferali. It- $t_{1/2}$ tal-eliminazzjoni terminali apparenti huwa madwar 10 sigħat (stima mit-tneħħija tal-medicina mill-ġisem fi stat fiss). Il-volum medjan tad-distribuzzjoni orali matul il-fażi terminali varja minn 33 L sa 57 L, li jindika li leniolisib għandu volum ta' distribuzzjoni minn moderat sa baxx. Fil-bnedmin, il-proporzjon tad-demem/plażma *in vitro* huwa ta' 0.643.

Bijotrasformazzjoni

60% ta' leniolisib kien metabolizzat mill-fwied, b'CYP3A4 bħala l-aktar enzima predominanti involuta (95.4%) fil-metaboliżmu ossidattiv primarju ta' leniolisib, b'kontribuzzjoni minuri minn enzimi oħra (3.5% CYP3A5, 0.7% CYP1A2 u 0.4% CYP2D6). L-attività qawwija ta' CYP1A1 rikombinanti tissuġġerixxi involviment possibbli ta' din l-enzima fil-bijotrasformazzjoni ta' leniolisib f'tessuti barra mill-fwied. Is-sekrezzjoni intestinali minn BCRP u minn CYP1A1 barra mill-fwied ma tistax tiġi eskluża bħala rotta ta' tneħħija.

Eliminazzjoni

Il-bilanċ tal-massa ta' doża orali ta' 70 mg ^{14}C -leniolisib kien 92.5% (devjazzjoni standard: 2.3%) 168 siegħa wara d-doża (filgħodu ta' Jum 8).

^{14}C -leniolisib tneħħa b'mod predominanti permezz tal-ippurgar (67.0%), filwaqt li t-tneħħija permezz tal-awrina kienet madwar 25.5%. Madwar 70% ta' ^{14}C -leniolisib ġie rkuprat fi żmien 48 siegħa. Waqt dożaġġ darbtejn kuljum b'madwar 12-il siegħa bejn kull dożaġġ, leniolisib jakkumula madwar 1.4 darbiet aktar fil-kisba ta' stat fiss (medda ta' 1.0 sa 2.2), konsistenti ma' half-life ($t_{1/2}$) effettiva ta' madwar 7 sigħat.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Analizi tal-proporzjonalità tad-doża tal-esponiment sistemiku tal-medicina (AUC u l-konċentrazzjoni massima fil-plażma [C_{max} , *maximum plasma concentration*]) tindika li l-farmakokinetika ta' leniolisib hija lineari fir-rigward kemm tad-doża (dożaġġ ta' 20 sa 140 mg darbtejn kuljum u doži individwali ta' 10 sa 400 mg/jum) u kemm tal-ħin.

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

Il-farmakodinamika *ex vivo* ta' leniolisib (proporzjon ta' ċelluli B pożittivi għal pAkt) ġiet evalwata intraindividwalment b'10, 30, u 70 mg darbtejn kuljum għal 4 ġimgħat f'kull livell ta' doża f'pazjenti b'APDS. Fil-medda tad-doži esplorata, konċentrazzjonijiet oġhla ta' leniolisib fil-plażma ġeneralment kienu assoċjati ma' tnaqqis akbar ta' ċelluli B pożittivi għal pAkt u doži oġhla kienu assoċjati ma' tnaqqis massimu kemxejn oġhla kif ukoll tnaqqis aktar sostnut. It-trattament b'leniolisib 70 mg darbtejn kuljum fi stat fiss huwa stmat li jipproduċi tnaqqis fuq medja skont iż-żmien ta' ċelluli B pożittivi għal pAkt b'madwar 80%.

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

Effett tossiku minn doži ripetuti

L-effetti osservati fl-istudji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti kienu primarjament fis-sistema emolimfopoetika relatati mal-proprietajiet immunomodulatorji ta' leniolisib u l-passaġġ gastrointestinali fil-ġrieden, firien, u xadini. Leniolisib ikkawża tnaqqis/attività mnaqqsa fit-tessuti tal-limfojde u inibixxa r-rispons tal-antikorpi dipendenti fuq iċ-ċelluli T (TDAR, *T-cell dependent antibody response*) fil-firien. Bħala riżultat tal-immunosoppressjoni, ġew osservati żieda fl-infezzjonijiet opportunistiċi tal-ġilda (fil-firien) u fit-tossiċità gastrointestinali (jiġifieri, infjammazzjoni/infezzjonijiet fil-ġrieden u fix-xadini), li wasslu għal dijarea severa u emesi (fix-xadini biss). Fl-NOAELs tal-firien u tax-xadini fl-istudji dwar l-effett tossiku kroniku, l-esponiment ikkombinat fil-plażma tal-irġiel u n-nisa (AUC_{0-24siegħa,u}) kien simili għall-esponiment fil-bniedem bid-doża terapewtika.

Effett tossiku fuq il-ġeni u karċinoġeniċità

Leniolisib ma weriex potenzjal mutageniku, klastoġeniku, jew aneuploidiku fl-istudji dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni. Ma nstab l-ebda sinjal ta' potenzjal karċinoġeniku (eż., iperplażja/neoplażja) fi studji dwar l-effett tossiku minn doża ripetuta. Ma twettqux studji fl-annimali fit-tul biex jiġi evalwat il-potenzjal karċinoġeniku ta' leniolisib.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Fl-istudju fil-firien li dam 26 ġimgħa, piżijiet aktar baxxi tal-prostata kienu korrelati ma' sekrezzjoni mnaqqsa osservata taht mikroskopju. F'dan l-istudju u fl-istudju f'firien frieh li dam 10 ġimgħat, piżijiet aktar baxxi tat-testikoli u tal-epididimi u għadd aktar baxx tal-isperma kienu marbuta ma' tnaqqis fl-epitelju ġerminali u l-ispermatidi tondi u telf ta' spermatoċiti. Dawn is-sejbiet istoloġiċi seħħew b'90 u ≥ 40 mg/kg/jum, rispettivament (li jikkorrispondu għal 2.4 u 1.5 darbiet aktar mid-doża massima rakkomandata fil-bniedem abbażi tal-AUC). Ma kien innutat l-ebda effett fuq il-fertilità jew il-prestazzjoni riproduttiva tal-irġiel jew tan-nisa fil-firien sa 90 mg/kg/jum (li jikkorrispondu għal 2.4 sa 3.8 darbiet aktar mid-doża massima rakkomandata fil-bniedem abbażi tal-AUC).

Studji dwar l-iżvilupp embrijoniku u tal-fetu fil-firien u l-fniek urew mikroftalmija kif ukoll daqs imnaqqas tas-sokit orbitali (firien u fniek) u anoftalmija (fil-firien biss) fl-oġhla livelli tad-doża (120 u 100 mg/kg/jum, rispettivament). Fil-fniek, kienet irrappurtata wkoll aglossija minn 30 mg/kg/jum 'il fuq. L-NOAELs għall-iżvilupp tal-embriju u l-fetu kienu 30 mg/kg/jum fil-firien u 10 mg/kg/jum fil-fniek, li jikkorrispondu għal madwar 1.7 u 0.1 darbiet aktar, rispettivament, mid-doża massima rakkomandata fil-bniedem abbażi tal-AUC. Għalhekk, abbażi tad-data sottomessa, jista' jiġi konkluż li leniolisib huwa teratoġeniku fil-firien u l-fniek u jista' jirrappreżenta riskju potenzjali kliniku.

Fl-istudju dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, ġew osservati effetti avversi fuq il-frieh matul il-perjodu ta' qabel il-ftim, li mmanifestaw bħala sopravivenza mnaqqsa tal-frieh u piż aktar baxx tal-frieh li jippersisti wara l-ftim, f'doži materni ta' 90 mg/kg/jum. Leniolisib instab fil-kampjuni kollha tal-istudju dwar it-treddigh, bil-konċentrazzjonijiet ta' leniolisib jiżiedu b'mod dipendenti fuq id-doża li rriżulta f'konċentrazzjoni li kienet madwar darbtejn sa 3 darbiet aktar mill-konċentrazzjoni fil-plażma tal-omm b'10 sa 30 mg/kg/jum.

Fl-istudju ta' 10 ġimgħat fuq firien frieh mibdi f'annimali b'età ta' 7 ijiem, kienet irrappurtata żieda fir-rata tal-mortalità matul il-perjodu ta' qabel il-ftim b'90 mg/kg/jum (il-livelli tal-AUC imkejla wara l-ewwel doża kienu 9.5 darbiet aktar minn dawk bid-doża massima rakkomandata fil-bniedem).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Sodium starch glycolate (Tip A)
Magnesium stearate (E572)
Colloidal anhydrous silica (E551)

Kisja b'rita tal-pillola

Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide monohydrate isfar (E172)
Iron oxide aħmar (E172)
Talc (E553b)
Polyethylene glycol (E1521)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

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

Fliexken tal-polyethylene ta' densità għolja b'sigill tal-aluminju magħmul permezz ta' induzzjoni u għatu bil-kamin tal-polypropylene li huwa diffiċli biex jinfetaħ mit-tfal.

Kull pakkett fih flixkun wieħed b'60 pillola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands

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

EU/1/26/2034/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS 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 GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurta wara l-awtorizzazzjoni (PASS): Sabiex jiġu kkaratterizzati aktar l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' leniolisib fit-trattament tas-sindrome ta' phosphoinositide 3-kinase delta attivata (APDS, activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome) f'adulti u adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar u li jiżnu 45 kg jew aktar, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju mhux intervenzjonali bbażat fuq reġistru fil-pazjenti u jinkludi kemm punti finali tas-sigurtà kif ukoll tal-effikaċja.	Kull sena (b'valutazzjoni mill-ġdid kull sena) CSR finali wara segwitu ta' 10 snin
Sabiex jiġi żgurat monitoraġġ adegwat tas-sigurtà u l-effikaċja ta' leniolisib fit-trattament tal-APDS f'adulti u adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar u li jiżnu 45 kg jew aktar, l-MAH għandu jipprova aġġornamenti annwali dwar kwalunkwe informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' leniolisib.	Kull sena (b'valutazzjoni mill-ġdid kull sena)

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Joenja 70 mg pilloli miksija b'rita
leniolisib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha leniolisib phosphate ekwivalenti għal 70 mg leniolisib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose monohydrate. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Għandhom jinbelgħu shaħ. Taqsamx, tfarrakx u tomghodx il-pilloli.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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**

JIS

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

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

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands

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

EU/1/26/2034/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Joenja 70 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

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

PC
SN
NN

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Joenja 70 mg pilloli miksija b'rita
leniolisib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha leniolisib phosphate ekwivalenti għal 70 mg leniolisib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands

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

EU/1/26/2034/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Mhux applikabbli.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

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

Mhux applikabbli.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Joenja 70 mg pilloli miksija b'rita leniolisib

▼ 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 inti jew it-tifel/tifla tiegħek 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 effetti sekondarji possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Joenja u għalxiex jintuza

Joenja fih is-sustanza attiva leniolisib, li tappartjeni għal grupp ta' mediċini msejha immunostimulanti (mediċini li jżidu l-abbiltà tas-sistema immunitarja, id-difiżi naturali tal-ġisem, biex tiġġieled l-infezzjonijiet u l-mard).

Joenja jintuza f'adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu 45 kg jew aktar, biex jittratta s-sindrome ta' phosphoinositide 3-kinase delta attivata (APDS, *activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome*). F'nies b'APDS, is-sistema immunitarja ma taħdimx sew u b'hekk ma jkunux jistgħu jiġġieldu l-infezzjonijiet.

Is-sustanza attiva f'Joenja, leniolisib, timblokka l-attivazzjoni ta' proteina magħrufa bħala phosphoinositide 3-kinase delta (PI3Kδ), li hija involuta fir-regolazzjoni tas-sistema immunitarja. F'nies b'APDS hemm attività eċċessiva ta' PI3Kδ. Billi jimblokka l-attività eċċessiva ta' PI3Kδ, leniolisib jgħin biex jinnormalizza s-sistema immunitarja u b'hekk potenzjalment inaqas il-progressjoni tal-marda.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Joenja

Tihux Joenja

- jekk inti allergiku għal leniolisib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6 "Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra")

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tkun ma tflahx waqt li tkun qed tiehu Joenja.

Infezzjonijiet serji u kultant fatali, reazzjonijiet severi tal-ġilda (raxx, ħakk, tqaxxir tal-ġilda), problemi bin-nifs, dijarea severa jew kolite (infjammazzjoni tal-intestini) u problemi bil-fwied sehhew f'pazjenti li kienu qed jirċievu inibituri ta' PI3Kδ ohra għat-trattament ta' kundizzjonijiet ohra minbarra APDS. Dawn l-avvenimenti serji ma ġewx irrappurtati fil-provi kliniċi ta' Joenja.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix Joenja lil tfal taħt it-12-il sena jew b'piż aktar baxx minn 45 kg peress li ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini ohra u Joenja

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin għaliex dawn m'għandhomx jittieħdu ma' Joenja:

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji b'Joenja billi jżidu l-livelli ta' Joenja fid-demm:

- cobicistat, elvitegravir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir – użati għat-trattament ta' infezzjoni tal-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV, *human immunodeficiency virus*)
- curcumin – mediċina erbali għall-infjammazzjoni
- cyclosporine – użat biex jittratta rifjut ta' organu wara t-trapjant
- danoprevir, ombitasvir, paritaprevir – użati għat-trattament tal-epatite C (HCV, *hepatitis C virus*)
- itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole – użati għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali
- telithromycin, troleandomycin – użati għat-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu kemm jaħdem tajjeb Joenja billi jnaqqsu l-ammont ta' Joenja fid-demm:

- antaċidu (aluminium u magnesium, u antaċidi bbażati fuq calcium, sodium bicarbonate) – għal ħruq ta' stonku jew indigestjoni minhabba wisq acidu fl-istonku (ara sezzjoni 3, "Kif għandek tiehu Joenja")
- avasimibe – użat għat-trattament ta' akkumulazzjoni ta' plakka tal-kolesterol fl-arterji
- bosentan – użat għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (PAH, *pulmonary artery hypertension*)
- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin – użati għat-trattament tal-epilessija
- efavirenz, etravirine – użati għat-trattament ta' infezzjoni tal-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV)
- mitotane – terapija tal-kanċer
- modafinil – għat-trattament ta' nġhas eċċessiv matul il-jum (narkolessija)
- nafcillin, rifabutin, rifampin – għal infezzjonijiet batteriċi
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) – mediċina magħmula mill-ħxejjex għad-depressjoni u l-problemi bl-irqad

Joenja jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji tal-medicini li ġejjin billi jżid l-ammont ta' dawn il-medicini fid-demm:

- adefovir – użat għat-trattament tal-epatite B (HBV, hepatitis B virus)
- baricitinib – użat għat-trattament tal-artrite rewmatojde
- benzylpenicillin (penicillina G), cefaclor, ceftizoxime, ciprofloxacin – għal infezzjonijiet ikkawżati minn batterja
- bumetanide, furosemide – użati biex inehhu l-melħ (sodium) u l-ilma minn ġismek
- famotidine – użat għall-prevenzjoni u għat-trattament ta' ħruq ta' stonku jew indigestjoni minhabba aċidu żejjed fl-istonku
- irinotecan – għat-trattament ta' kanċer tal-kolon jew tar-rektum
- letermovir – għall-prevenzjoni ta' infezzjoni kkawżata minn cytomegalovirus (CMV)
- methotrexate – terapija għall-kanċer
- oseltamivir carboxylate – użat għat-trattament tal-virus tal-influenza
- rosuvastatin, pitavastatin – biex jitbaxxa l-kolesterol
- tenofovir – użat għat-trattament tal-HBV u tal-HIV

Jekk m'intix ċert jekk dan ta' hawn fuq japplikax għalik, staqsi lit-tabib tiegħek.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

It-tabib tiegħek se jagħmillek test biex jara jekk intix tqila qabel ma tibda t-trattament b'Joenja.

Tqala

Joenja mhux rakkomandat waqt it-tqala. Studji f'annimali jissuġġerixxu li din il-medicina tista' tikkawża ħsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek. M'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina f'nisa tqal.

Joenja mhux rakkomandat għal nisa li jistgħu joħorġu tqal, sakemm ma jkunux qegħdin jużaw metodi effettivi ħafna ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament u għal tal-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża ta' Joenja. Staqsi lit-tabib tiegħek dwar metodi xierqa ta' kontraċezzjoni.

Jekk taħseb li tista' tkun tqila wara li tkun bdejt it-trattament b'Joenja, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Treddigh

Treddax waqt li tkun qed tiehu Joenja. Jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda', għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina. Dan għaliex mhuwiex magħruf jekk Joenja jistax jgħaddi fil-ħalib tas-sider tiegħek jew jekk dan jaffettwax lit-tarbija tiegħek.

Fertilità

M'hemmx l-ebda *data* mill-bnedmin disponibbli dwar l-effett ta' leniolisib fuq il-fertilità. Studji f'annimali jissuġġerixxu li hemmx riskju possibbli li Joenja jaffettwa l-fertilità tal-irġiel. Għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina m'għandha l-ebda effett jew ftit li xejn għandha effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Joenja fih il-lactose monohydrate

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Joenna fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Joenna

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

Id-doża rakkomandata hija

Pillola waħda ta' 70 mg darbtejn kuljum, b'madwar 12-il siegħa bejniethom f'pazjenti adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu aktar minn 45 kg.

Jekk tirremetti fi żmien siegħa minn xhin tiehu l-pillola, hu pillola oħra minnufih. Jekk tirremetti aktar minn siegħa wara li tiehu l-pillola, stenna u hu d-doża li jmiss fil-hin skedat tas-soltu tiegħek.

Joenna huwa għall-użu orali. Din il-medicina tista' tittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ. Taqsamx, tfarrakx u tomghodx il-pilloli.

Hu l-antaċidi sagħtejn qabel jew sagħtejn wara li tiehu Joenna. Joenna jista' jinteraġixxi ma' medicini oħra (ara sezzjoni 2, "Medicini oħra u Joenna").

Jekk tiehu Joenna aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew lill-eqreb dipartiment tal-emergenza immedjatament għal parir jekk jiġri dan. Żomm il-flixxun u dan il-fuljett miegħek biex tkun tista' tiddeskrivi faċilment x'hadit.

Jekk tinsa tiehu Joenna

Jekk tinsa tiehu Joenna fil-hin tas-soltu tiegħek, hu l-pillola hekk kif tiftakar. Tihux pillola jekk tkun qbiżt id-doża b'aktar minn 6 sigħat. Stenna u hu d-doża li jmiss fil-hin skedat tas-soltu tiegħek. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Joenna

Tiqafx tiehu din il-medicina sakemm it-tabib tiegħek ma qallexx biex tagħmel dan.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji jistgħu jsejnhu bil-frekwenzi li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- uġiġħ ta' ras
- rimettar
- telf ta' xagħar
- żieda fil-piż
- tnaqqis fil-livelli ta' newtrofili, tip ta' ċellula bajda tad-demm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- dispepsja (indigestjoni)
- raxx
- dermatite atopika (gilda bil-ħakk, ħamra u xotta f'nies suxxettibbli għall-allergiji)
- għeja

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva) inkluż ħakk, ħmura tal-ġilda, ħorriqija, raxx, diffikultà biex tieġu n-nifs jew tibra’

Effetti sekondarji ohra fl-adolessenti

L-effetti sekondarji kienu simili bejn pazjenti adolexxenti u adulti fil-provi kliniċi ta’ Joenja.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikolluk xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar 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** **mnizzla 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 Joenja

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X’fih Joenja

- Is-sustanza attiva hi leniolisib. Kull pillola miksija b’rita fiha leniolisib phosphate ekwivalenti għal 70 mg leniolisib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose (E460), hypromellose (E464), sodium starch glycolate (Tip A), magnesium stearate (E572), colloidal anhydrous silica (E551), titanium dioxide (E171), iron oxide monohydrate isfar (E172), iron oxide aħmar (E172), talc (E553b), polyethylene glycol (E1521) (ara sezzjoni 2 “Joenja fih il-lactose u s-sodium”).

Kif jidher Joenja u l-kontenut tal-pakkett

Joenja 70 mg pilloli miksija b’rita huma pilloli miksija b’rita sofor, b’forma ovali, bikonvessi, u bit-tarf iċċanfrinat, imnaqqxa b’“70” fuq naħa u “LNB” fuq l-oħra.

Kull pakkett fih flixkun wieħed b’60 pillola.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

The Netherlands

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

België/Belgique/Belgien

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

България

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Česká republika

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Danmark

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Deutschland

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +49 (0)157 359 907 28

Eesti

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Ελλάδα

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

España

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +34 (0)900 75 13 23

Lietuva

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Luxembourg/Luxemburg

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Magyarország

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Malta

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Nederland

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Norge

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Österreich

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

Polska

Pharming Technologies B.V.
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
The Netherlands
Tel: +31 (0)71 5247 400

France

Pharming Technologies B.V.
 Darwinweg 24
 2333 CR Leiden
 The Netherlands
 Tel: +33 (0)805 98 79 70

Hrvatska

Pharming Technologies B.V.
 Darwinweg 24
 2333 CR Leiden
 The Netherlands
 Tel: +31 (0)71 5247 400

Ireland

Pharming Technologies B.V.
 Darwinweg 24
 2333 CR Leiden
 The Netherlands
 Tel: +31 (0)71 5247 400

Ísland

Pharming Technologies B.V.
 Darwinweg 24
 2333 CR Leiden
 The Netherlands
 Tel: +31 (0)71 5247 400

Italia

Pharming Technologies B.V.
 Darwinweg 24
 2333 CR Leiden
 The Netherlands
 Tel: +39 (0)800 14 39 68

Κύπρος

Pharming Technologies B.V.
 Darwinweg 24
 2333 CR Leiden
 The Netherlands
 Tel: +31 (0)71 5247 400

Latvija

Pharming Technologies B.V.
 Darwinweg 24
 2333 CR Leiden
 The Netherlands
 Tel: +31 (0)71 5247 400

Portugal

Pharming Technologies B.V.
 Darwinweg 24
 2333 CR Leiden
 The Netherlands
 Tel: +31 (0)71 5247 400

România

Pharming Technologies B.V.
 Darwinweg 24
 2333 CR Leiden
 The Netherlands
 Tel: +31 (0)71 5247 400

Slovenija

Pharming Technologies B.V.
 Darwinweg 24
 2333 CR Leiden
 The Netherlands
 Tel: +31 (0)71 5247 400

Slovenská republika

Pharming Technologies B.V.
 Darwinweg 24
 2333 CR Leiden
 The Netherlands
 Tel: +31 (0)71 5247 400

Suomi/Finland

Pharming Technologies B.V.
 Darwinweg 24
 2333 CR Leiden
 The Netherlands
 Tel: +31 (0)71 5247 400

Sverige

Pharming Technologies B.V.
 Darwinweg 24
 2333 CR Leiden
 The Netherlands
 Tel: +31 (0)71 5247 400

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina kienet awtorizzata taht 'cirkustanzi eccezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida dwar din il-mediċina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

ANNESS IV

KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT KONDIZZJONIJIET EĊĊEZZJONALI PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Konklużjonijiet ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq taħt kondizzjonijiet eċċezzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wieħed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq taħt kondizzjonijiet eċċezzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.