

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zydelig 100 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg иделалисиб (idelalisib).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 0,1 mg сънсет жълто FCF (E110) (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Оранжева филмирана таблетка с овална форма, с размери 9,7 mm на 6,0 mm, с вдлъбнато релефно означение "GSI" от едната страна и "100" от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Zydelig е показан в комбинация с ритуксимаб за лечение на възрастни пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ):

- които са били подложени на поне една предходна терапия (вж. точка 4.4), или
- като лечение от първа линия при наличие на делеция 17p или *TP53* мутация при пациенти, които не са подходящи за други терапии (вж. точка 4.4).

Zydelig е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с фоликуларен лимфом (ФЛ), рефрактерен към две предишни линии на лечение (вж. точка 4.4).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със Zydelig трябва да се провежда от лекар с опит в терапията на онкологични заболявания.

#### Дозировка

Препоръчителната доза е 150 mg иделалисиб два пъти дневно. Лечението трябва да се продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Ако пациентът пропусне доза Zydelig в рамките на 6 часа от обичайното време на приема, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза възможно най-бързо и да се върне към обичайната си схема на прилагане. Ако пациентът пропусне доза за по-дълго от 6 часа, той не трябва да приема пропуснатата доза, а просто да продължи с обичайната си схема на прилагане.

#### Модифициране на дозата

##### *Повишени чернодробни трансаминази*

Лечението със Zydelig трябва да се преустанови в случай на повишение степен 3 или 4 на аминотрансферазите (аланин аминотрансфераза [АЛАТ]/аспартат аминотрансфераза [АСАТ]) > 5 пъти над горната граница на нормата [ULN]). След като стойностите се върнат до степен 1

или по-ниска (АЛАТ/АСАТ  $\leq 3 \times \text{ULN}$ ), лечението може да се поднови с доза 100 mg два пъти дневно.

Ако събитието не се повтори, дозата може да се повиши отново до 150 mg два пъти дневно по преценка на лекуващия лекар.

Ако събитието се повтори, лечението със Zydelig трябва да се преустанови, докато стойностите се върнат до степен 1 или по-ниска, след което може да се обмисли повторно започване с доза 100 mg два пъти дневно по преценка на лекаря (вж. точки 4.4 и 4.8).

#### *Диария/колит*

Лечението със Zydelig трябва да се преустанови в случай на диария/колит степен 3 или 4. След като диарията/колитът регресира до степен 1 или по-ниска, лечението може да се поднови с доза 100 mg два пъти дневно. Ако диарията/колитът не се повтори, дозата може да се повиши отново до 150 mg два пъти дневно по преценка на лекуващия лекар (вж. точка 4.8).

#### *Пневмонит*

Лечението със Zydelig трябва да се преустанови в случай на съмнение за пневмонит. След като пневмонитът отзвучи и ако повторното лечение е подходящо, може да се обмисли подновяване на лечението с доза 100 mg два пъти дневно. Лечението със Zydelig трябва да се прекрати окончателно в случай на умерен или тежък симптоматичен пневмонит или организираща пневмония (вж. точки 4.4 и 4.8).

#### *Обрив*

Лечението със Zydelig трябва да се преустанови в случай на обрив степен 3 или 4. След като обривът регресира до степен 1 или по-ниска, лечението може да се поднови с доза 100 mg два пъти дневно. Ако обривът не се повтори, дозата може да се повиши отново до 150 mg два пъти дневно по преценка на лекуващия лекар (вж. точка 4.8).

#### *Неутропения*

Лечението със Zydelig трябва да се преустанови при пациенти, докато абсолютният брой на неутрофилите (АБН) е под 500 на  $\text{mm}^3$ . АБН трябва да се проследява най-малко веднъж седмично, докато АБН стане  $\geq 500$  на  $\text{mm}^3$ , когато лечението може да се поднови с доза 100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.4).

<b>АБН 1 000 до &lt; 1 500/<math>\text{mm}^3</math></b>	<b>АБН 500 до &lt; 1 000/<math>\text{mm}^3</math></b>	<b>АБН &lt; 500/<math>\text{mm}^3</math></b>
Поддържайте дозата Zydelig.	Поддържайте дозата Zydelig.  Проследявайте АБН най-малко веднъж седмично.	Прекъснете приема на Zydelig.  Проследявайте АБН най-малко веднъж седмично, докато АБН $\geq 500/\text{mm}^3$ , а след това лечението със Zydelig може да се поднови с доза 100 mg два пъти дневно.

#### *Специални популации*

##### *Старческа възраст*

Не се налага специална корекция на дозата при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години) (вж. точка 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Не се налага корекция на дозата за пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

### Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата, когато се започва лечение със Zydelig при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане, но се препоръчва засилено проследяване за нежелани реакции (вж. точки 4.4 и 5.2).

Няма достатъчно данни за препоръчване на доза при пациенти с тежко чернодробно увреждане. По тази причина се препоръчва повишено внимание при приложение на Zydelig в тази популация и засилено проследяване за нежелани реакции (вж. точки 4.4 и 5.2).

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Zydelig при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Zydelig е за перорално приложение. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат таблетката цяла. Филмираната таблетка не трябва да се дъвче или разчупва. Филмираната таблетка може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Сериозни инфекции

Лечението със Zydelig не трябва да се започва при пациенти с данни за текуща системна бактериална, гъбична или вирусна инфекция.

Възниквали са сериозни и летални инфекции при прием на иделалисиб, включително опортюнистични инфекции, като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PJP) и от цитомегаловирус (CMV). Поради това трябва да се прилага профилактика за пневмония, причинена от PJP, на всички пациенти по време на лечението с иделалисиб и за период от 2 до 6 месеца след неговото прекратяване. Продължителността на профилактиката след лечението трябва да се основава на клинична преценка и може да се вземат предвид рисковите фактори при пациента, като например съпътстващо лечение с кортикостероиди и продължителна неутропения (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за респираторни признаци и симптоми по време на лечението. Пациентите трябва да бъдат съветвани бързо да съобщават нови респираторни симптоми.

Препоръчва се редовен клиничен и лабораторен мониторинг за инфекция, причинена от CMV, при пациенти с позитивен серологичен тест за CMV при започването на лечение с иделалисиб или с анамnestични данни за CMV инфекция. Пациенти със CMV виремия, без свързани клинични признаци на CMV инфекция, трябва да бъдат наблюдавани внимателно. При пациенти с данни за CMV виремия и клинични признаци на CMV инфекция, трябва да се обмисли евентуално прекъсване на иделалисиб до овладяване на инфекцията. Ако бъде преценено, че ползата от възобновяване на лечението с иделалисиб превишава рисковете, трябва да се обмисли прилагането на превантивна терапия за CMV.

Има съобщения за случаи на прогресираща мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) след употреба на иделалисиб на фона на предходни или съпътстващи имunosупресивни терапии, които се свързват с ПМЛ. Лекарите трябва да вземат предвид ПМЛ при диференциалната диагноза при пациенти с нови или влошаващи се неврологични, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми. При съмнение за ПМЛ трябва да се извършат подходящи диагностични изследвания и лечението трябва да се прекрати временно до изключване на

ПМЛ. Ако съществува каквото и да било съмнение, трябва да се обмисли насочване към невролог и прилагане на подходящи диагностични мерки за установяване на ПМЛ, включително изследване с ЯМР, за предпочитане с контрастно средство, изследване на гръбначно-мозъчна течност (ГМТ) за ДНК на JC вируса и повторни неврологични изследвания.

#### Неутропения

При пациенти, лекувани с иделалисиб, вследствие от лечението е възникнала неутропения степен 3 или 4, включително фебрилна неутропения. Кръвната картина трябва да се наблюдава при всички пациенти най-малко на всеки 2 седмици в продължение на първите 6 месеца от лечението с иделалисиб и най-малко веднъж седмично при пациентите, докато АБН е по-малък от 1 000 на  $\text{mm}^3$  (вж. точка 4.2).

#### Хепатотоксичност

В клинични проучвания на иделалисиб са наблюдавани повишения на АЛАТ и АСАТ степен 3 и 4 ( $> 5 \times \text{ULN}$ ). Има също съобщения за хепатоцелуларни увреждания, включително чернодробна недостатъчност. Повишения на чернодробните трансминази като цяло са наблюдавани в рамките на първите 12 седмици от лечението и са обратими при прекъсване на лечението (вж. точка 4.2). При 26% от пациентите, подновили приема на иделалисиб с по-ниска доза, има рецидив на повишението на АЛАТ/АСАТ. В случай на повишение на АЛАТ/АСАТ степен 3 или 4 трябва да се преустанови лечението със Zydelig и да се проследява чернодробната функция. Лечението може да се поднови с по-ниска доза, след като стойностите се върнат до степен 1 или по-ниско (АЛАТ/АСАТ  $\leq 3 \times \text{ULN}$ ).

АЛАТ, АСАТ и общият билирубин трябва да се проследяват при всички пациенти на всеки 2 седмици през първите 3 месеца от лечението, а след това - според клиничните показания. Ако се наблюдават повишения на АЛАТ и/или АСАТ степен 2 или по-висока, АЛАТ, АСАТ и общият билирубин на пациентите трябва да се проследяват ежеседмично, докато стойностите се върнат до степен 1 или по-ниска.

#### Диария/колит

Случаи на тежък свързан с лекарството колит са възникнали сравнително късно (месеци) след започването на терапията, понякога с бързо влошаване, но са отшумели в рамките на няколко седмици след нейното прекъсване и допълнително симптоматично лечение (напр. противовъзпалителни средства, като будезонид под формата на ентеросолвентни таблетки).

Има много ограничен опит в лечението на пациенти с анамнеза за възпалителни заболявания на червата.

#### Пневмонит и организираща пневмония

Има съобщения за случаи на пневмонит и организираща пневмония (някои с летален изход) при иделалисиб. При пациенти със сериозни белодробни събития иделалисиб трябва да се прекъсне и на пациента да се направи оценка за етиологията на тези събития. Ако бъде диагностициран умерен или тежък симптоматичен пневмонит или организираща пневмония, трябва да се започне подходящо лечение и иделалисиб трябва да бъде окончателно прекратен.

#### Тежки кожни реакции

Случаи на синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS), токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) са възникнали при употреба на иделалисиб. Има съобщения за случаи на SJS и TEN с летален изход, когато иделалисиб е прилаган съпътстващо с други лекарствени продукти, свързани с тези синдроми. Ако има съмнение за SJS, TEN или DRESS, иделалисиб трябва да се прекрати и пациентът да бъде оценен и лекуван по подходящ начин. Ако бъде потвърдена диагноза на SJS, TEN или DRESS, иделалисиб трябва да бъде окончателно прекратен.

### Индуктори на CYP3A

Експозицията на иделалисиб може да се намали, когато бъде приложен с индуктори на CYP3A, като рифампицин, фенитоин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или карбамазепин. Тъй като намалението на концентрациите на иделалисиб в плазмата може да доведе до понижена ефикасност, едновременно приложение на Zydelig с умерени или силни индуктори на CYP3A трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

### Субстрати на CYP3A

Основният метаболит на иделалисиб, GS-563117, е мощен инхибитор на CYP3A4. Затова иделалисиб има потенциала да взаимодейства с лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP3A, което може да доведе до повишени серумни концентрации на другия продукт (вж. точка 4.5). Когато иделалисиб се прилага едновременно с други лекарствени продукти, трябва да се направи справка с кратката характеристика на другия продукт (КХП) за препоръки относно едновременното приложение с инхибитори на CYP3A4. Трябва да се избягва едновременното лечение с иделалисиб и CYP3A субстрати с тежки и/или животозастрашаващи нежелани лекарствени реакции (напр. алфузозин, амиодарон, цизаприд, пимозид, хинидин, ерготамин, дихидроерготамин, кветиапин, ловастатин, симвастатин, силденафил, мидазолам, триазолам) и при възможност трябва да се използват алтернативни лекарствени продукти, които са по-малко чувствителни към инхибиране на CYP3A4.

### Чернодробно увреждане

Препоръчва се засилено проследяване за нежелани реакции при пациенти с нарушена чернодробна функция, понеже се очаква експозицията да е повишена в тази популация, особено при пациенти с тежко чернодробно увреждане. В клиничните проучвания на иделалисиб не са включени пациенти с тежко чернодробно увреждане. Препоръчва се повишено внимание при приложение на Zydelig в тази популация.

### Хроничен хепатит

Иделалисиб не е проучван при пациенти с хроничен активен хепатит, включително вирусен хепатит. Необходимо е повишено внимание, когато Zydelig се прилага при пациенти с активен хепатит.

### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват високо ефективна контрацепция по време на прием на иделалисиб и в продължение на 1 месец след прекратяване на лечението (вж. точка 4.6). Жени, които използват хормонални контрацептиви, трябва да използват и бариерен метод като втори метод на контрацепция, тъй като към момента не е известно дали иделалисиб може да понижи ефективността на хормоналните контрацептиви.

### Помощни вещества

Zydelig съдържа азобагрилото сънсет жълто FCF (E110), което може да причини алергични реакции.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Иделалисиб се метаболизира основно чрез алдехид оксидаза и в по-малка степен чрез CYP3A и глюкурониране (UGT1A4). Неговият основен метаболит е GS-563117, който не е фармакологично активен. Иделалисиб и GS-563117 са субстрати на P-gp и BCRP.

### Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на иделалисиб

#### *Индуктори на CYP3A*

В едно клинично проучване за лекарствени взаимодействия е установено, че едновременното приложение на единична доза иделалисиб 150 mg с рифампицин (мощен индуктор на CYP3A) води до намаление с ~75% на AUC<sub>inf</sub> на иделалисиб. Едновременното приложение на Zydelig с умерени или мощни индуктори на CYP3A, като рифампицин, фенитоин, жълт кантарион или

карбамазепин трябва да се избягва, тъй като може да доведе до понижена ефикасност (вж. точка 4.4).

#### *Инхибитори на CYP3A/P-гр*

В едно клинично проучване за лекарствени взаимодействия е установено, че едновременното приложение на единична доза иделалисиб 400 mg с кетоконазол 400 mg веднъж дневно (мощен инхибитор на CYP3A, P-гр и BCRP) води до увеличение с 26% на  $C_{max}$  и увеличение със 79% на  $AUC_{inf}$  на иделалисиб. Не се налага корекция на началната доза иделалисиб, когато се прилага с инхибитори на CYP3A/P-гр, но се препоръчва засилено проследяване за нежелани реакции.

#### Ефект на иделалисиб върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

#### *Субстрати на CYP3A*

Основният метаболит на иделалисиб, GS-563117, е мощен инхибитор на CYP3A. В едно клинично проучване за лекарствени взаимодействия е установено, че едновременното приложение на иделалисиб с мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A) е довело до увеличение с ~140% на  $C_{max}$  и увеличение с ~440% на  $AUC_{inf}$  на мидазолам, поради инхибиране на CYP3A от GS-563117. Едновременното приложение на иделалисиб със субстрати на CYP3A може да увеличи тяхната системна експозиция и да увеличи или удължи тяхното терапевтично действие и нежелани реакции. *In vitro* инхибирането на CYP3A4 е необратимо и поради това връщането към нормална ензимна активност се очаква да отнеме няколко дни след спиране на приложението на иделалисиб.

Възможни взаимодействия между иделалисиб и едновременно прилагани лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A, са изброени в Таблица 1 (увеличението е показано като “↑”). Този списък не е изчерпателен и е предназначен да послужи само за упътване. Като цяло трябва да се направи справка с КХП на другия продукт за препоръките относно едновременно приложение с инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.4).

**Таблица 1: Взаимодействия между иделалисиб и други лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A**

Лекарствен продукт	Очакван ефект на иделалисиб върху лекарствените концентрации	Клинични препоръки относно едновременното приложение с иделалисиб
<b>АЛФА-1 АДРЕНОРЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ</b>		
Алфузозин	↑ серумни концентрации	Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно с алфузозин
<b>АНАЛГЕТИЦИ</b>		
Фентанил, алфентанил, метадон, бупренорфин/налоксон	↑ серумни концентрации	Препоръчва се внимателно проследяване за нежелани реакции (напр. подтискане на дишането, седация).
<b>АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА</b>		
Амиодарон, хинидин	↑ серумни концентрации	Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно с амиодарон или хинидин.
Бепридил, дизопирамид, лидокаин	↑ серумни концентрации	Препоръчва се клинично проследяване.
<b>ПРОТИВОРАКОВИ СРЕДСТВА</b>		
Инхибитори на тирозин киназата, като дазатиниб и нилотиниб, както и винкристин и винбластин	↑ серумни концентрации	Препоръчва се внимателно проследяване на поносимостта към тези противоракови средства.

Лекарствен продукт	Очакван ефект на иделалисиб върху лекарствените концентрации	Клинични препоръки относно едновременното приложение с иделалисиб
<b>АНТИКОАГУЛАНТИ</b>		
Варфарин	↑ серумни концентрации	Препоръчва се проследяване на международното нормализирано съотношение (INR) при едновременно приложение и след прекратяване на лечението с иделалисиб.
<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>		
Карбамазепин	↑ серумни концентрации	Нивата на антиконвулсантите трябва да се проследяват.
<b>АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>		
Тразодон	↑ серумни концентрации	Препоръчва се внимателно титриране на дозата на антидепресанта и проследяване на отговора към антидепресанта.
<b>АНТИПОДАГРОЗНИ СРЕДСТВА</b>		
Колхицин	↑ серумни концентрации	Може да се наложи намаляване на дозата на колхицин. Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно с колхицин при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.
<b>АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ СРЕДСТВА</b>		
Амлодипин, дилтиазем, фелодипин, нифедипин, никардипин	↑ серумни концентрации	Препоръчва се клинично проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите реакции.
<b>АНТИИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА</b>		
<b>Антимикотични средства</b>		
Кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол	↑ серумни концентрации	Препоръчва се клинично проследяване.
<b>Антимикобактериални средства</b>		
Рифабутин	↑ серумни концентрации	Препоръчва се по-често проследяване за нежелани реакции, свързани с рифабутин, включително неутропения и увеит.
<b>НСV протеазни инхибитори</b>		
Боцепревир, телапревир	↑ серумни концентрации	Препоръчва се клинично проследяване.



Лекарствен продукт	Очакван ефект на иделалисиб върху лекарствените концентрации	Клинични препоръки относно едновременното приложение с иделалисиб
<b>Макролидни антибиотици</b>		
Кларитромицин, телитромицин	↑ серумни концентрации	Не се налага корекция на дозата на кларитромицин за пациенти с нормална бъбречна функция или леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCl] 60-90 ml/min). Препоръчва се клинично проследяване на пациенти с CrCl < 90 ml/min. За пациенти с CrCl < 60 ml/min трябва да се обмисли употребата на алтернативни антибактериални средства.  Препоръчва се клинично проследяване при телитромицин.
<b>АНТИПСИХОТИЧНИ СРЕДСТВА/НЕВРОЛЕПТИЦИ</b>		
Кветиапин, пимозид	↑ серумни концентрации	Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно с кветиапин или пимозид.  Може да се обмисли приложението на алтернативни лекарствени продукти, като например оланзапин.
<b>АНТАГОНИСТИ НА ЕНДОТЕЛИНОВИТЕ РЕЦЕПТОРИ</b>		
Бозентан	↑ серумни концентрации	Изисква се повишено внимание и пациентите да бъдат стриктно наблюдавани за токсичност, свързана с бозентан.
<b>ЕРГО АЛКАЛОИДИ</b>		
Ерготамин, дихидроерготамин	↑ серумни концентрации	Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно с ерготамин или дихидроерготамин.
<b>СРЕДСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ МОТИЛИТЕТА НА СТОМАШНО-ЧРЕВНИЯ ТРАКТ</b>		
Цизаприд	↑ серумни концентрации	Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно с цизаприд.
<b>ГЛЮКОКОРТИКОИДИ</b>		
Инхалаторни/назални кортикостероиди: Будезонид, флутиказон	↑ серумни концентрации	Препоръчва се клинично проследяване.
Перорален будезонид	↑ серумни концентрации	Препоръчва се клинично проследяване за засилени признаци/симптоми на кортикостероидни ефекти.

Лекарствен продукт	Очакван ефект на иделалисиб върху лекарствените концентрации	Клинични препоръки относно едновременното приложение с иделалисиб
<b>ИНХИБИТОРИ НА HMG CO-A РЕДУКТАЗАТА</b>		
Ловастатин, симвастатин	↑ серумни концентрации	Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно с ловастатин или симвастатин.
Аторвастатин	↑ серумни концентрации	Препоръчва се клинично проследяване, като може да се обмисли по-ниска начална доза на аторвастатин. Като алтернатива може да се обмисли преминаване на правастатин, розувастатин или питавастатин.
<b>ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>		
Циклоспорин, сиролимус, такролимус	↑ серумни концентрации	Препоръчва се терапевтичен мониторинг.
<b>ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ</b>		
Салметерол	↑ серумни концентрации	Не се препоръчва едновременно приложение на салметерол и иделалисиб. Комбинацията може да доведе до увеличен риск от сърдечносъдови нежелани събития, свързани със салметерол, включително удължаване на QT интервала, палпитации и синусова тахикардия.
<b>ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗАТА</b>		
Силденафил	↑ серумни концентрации	При белодробна артериална хипертония:  Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно със силденафил.
Тадалафил	↑ серумни концентрации	Изисква се повишено внимание, включително да се обмисли понижени дозата, когато тадалафил се прилага едновременно с иделалисиб.
Силденафил, тадалафил	↑ серумни концентрации	При еректилна дисфункция:  Изисква се особено внимание, като може да се обмисли намаляване на дозата, когато силденафил или тадалафил се предписват едновременно с иделалисиб, при засилено проследяване за нежелани реакции.

Лекарствен продукт	Очакван ефект на иделалисиб върху лекарствените концентрации	Клинични препоръки относно едновременното приложение с иделалисиб
<b>СЕДАТИВИ/СЪНОТВОРНИ СРЕДСТВА</b>		
Мидазолам (перорален), триазолам	↑ серумни концентрации	Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно с мидазолам (перорален) или триазолам.
Буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, золпидем	↑ серумни концентрации	Препоръчва се проследяване на концентрацията на седативите/сънотворните средства, като може да се обмисли намаляване на дозата.

#### *Субстрати на CYP2C8*

*In vitro* иделалисиб е както инхибитор, така и индуктор на CYP2C8, но не е известно дали това се отнася за *in vivo* ефект върху субстратите на CYP2C8. Препоръчва се повишено внимание, ако Zydelig се използва заедно с лекарства с тесен терапевтичен индекс, които са субстрати на CYP2C8 (паклитаксел).

#### *Субстрати на индуцируеми ензими (напр. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 и UGT)*

*In vitro* иделалисиб е индуктор на няколко ензима и не може да се изключи риск от намалена експозиция и следователно – понижена ефикасност – на субстрати на индуцируеми ензими като CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 и UGT. Препоръчва се повишено внимание, ако Zydelig се използва заедно с лекарства с тесен терапевтичен индекс, които са субстрати на тези ензими (варфарин, фенитоин, S-мефенитоин).

#### *Субстрати на BCRP, OATP1B1, OATP1B3 и P-гр*

Едновременното многократно приложение на иделалисиб 150 mg два пъти дневно при здрави участници е довело до сравними експозиции на розувастатин (AUC 90% ДИ: 87, 121) и дигоксин (AUC 90% ДИ: 98, 111), което предполага, че няма клинично значимо инхибиране на BCRP, OATP1B1/1B3 или системния P-гр от иделалисиб. Не може да се изключи риск за инхибиране на P-гр в стомашно-чревния тракт, което може да доведе до увеличена експозиция на чувствителни субстрати на P-гр в червата, като дабигатран етексилат.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал/контрацепция

На базата на находки при животни, иделалисиб може да причини увреждане на плода. Жените трябва да избягват забременяване по време на прием на Zydelig и в продължение на 1 месец след прекратяване на лечението. Поради това жени с детероден потенциал трябва да използват високо ефективна контрацепция по време на прием на Zydelig и в продължение на 1 месец след прекратяване на лечението. Към момента не е известно дали иделалисиб може да понижи ефективността на хормоналните контрацептиви и поради това жени, които използват хормонални контрацептиви, трябва да използват и бариерен метод като втори метод на контрацепция.

### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на иделалисиб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Zydelig не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

### Кърмене

Не е известно дали иделалисиб и неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение със Zydelig.

### Фертилитет

Липсват данни при хора за ефекта на иделалисиб върху фертилитета. Проучвания при животни показват възможността за вредни ефекти на иделалисиб върху фертилитета и развитието на плода (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Zydelig не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Оценката на нежеланите реакции е въз основа на две проучвания фаза 3 (проучване 312-0116 и проучване 312-0119) и шест проучвания фаза 1 и 2. Проучването 312-0116 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, в което 110 пациенти с лекувана преди това ХЛЛ са получавали иделалисиб + ритуксимаб. Освен това 86 пациенти от това проучване, които са били рандомизирани да получават плацебо + ритуксимаб, са започнали да получават иделалисиб като монотерапия в едно разширено проучване (проучване 312-0117).

Проучването 312-0119 е рандомизирано, контролирано, отворено проучване, в което 173 пациенти с лекувана преди това ХЛЛ са получавали иделалисиб + офатумумаб.

Проучванията фаза 1 и 2 са оценили безопасността на иделалисиб при общо 536 пациенти с онкохематологични заболявания, включително 400 пациенти, които са получавали иделалисиб (независимо от дозата) като монотерапия и 136 пациенти, които са получавали иделалисиб в комбинация с анти-CD20 моноклонално антитяло (ритуксимаб или офатумумаб).

### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Съобщените нежелани лекарствени реакции при иделалисиб самостоятелно или в комбинация с анти-CD20 моноклонални антитела (ритуксимаб или офатумумаб) са представени в Таблица 2. Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас и честота. Честотата се дефинира по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени в клинични проучвания при пациенти с онкохематологични заболявания, получаващи иделалисиб, и от постмаркетинговия период**

Реакция	Всяка степен	Степен $\geq 3$
<i>Инфекции и инфестации</i>		
Инфекции (включително пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i> , и CMV)*	Много чести	Много чести
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		
Неутропения	Много чести	Много чести
Лимфоцитоза**	Много чести	Много чести
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>		
Пневмонит	Чести	Чести
Организираща пневмония****	Нечести	Нечести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>		
Диария/колит	Много чести	Много чести
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>		
Повишени трансминази	Много чести	Много чести
Хепатоцелуларно увреждане	Чести	Чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		
Обрив***	Много чести	Чести
Синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза****	Редки	Редки
Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)****	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>		
Пирексия	Много чести	Чести
<i>Изследвания</i>		
Повишени триглицериди	Много чести	Чести

\* Включва опортюнистични инфекции, както и бактериални и вирусни инфекции, като пневмония, бронхит и сепсис.

\*\* Предизвиканата от иделалисиб лимфоцитоза не трябва да се счита за прогресиращо заболяване при липсата на други клинични находки (вж. точка 5.1).

\*\*\* Включва предпочитаните термини генерализиран ексфолиативен дерматит, лекарствен обрив, обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив, везикулозен обрив, папули, плаки по кожата и ексфолиативен обрив.

\*\*\*\* Наблюдавани от данни след пускане на пазара

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Инфекции (вж. точка 4.4)*

Наблюдавани са по-високи честоти на инфекциите като цяло, включително инфекции степен 3 и 4, в рамената с иделалисиб в сравнение с контролните рамена на клиничните изпитвания на иделалисиб. Най-често са наблюдавани инфекции на респираторната система и събития, свързани със сепсис. В много случаи патогенът не е бил идентифициран; обаче сред тези, които са били идентифицирани, са както конвенционални, така и опортюнистични патогени, включително RJP и CMV. Почти всички RJP инфекции, включително случаите с летален изход, са се проявили при липсата на профилактика на RJP. Има случаи на RJP след прекратяване на лечението с иделалисиб.

### *Обрив*

Обривът е обикновено лек до умерен и води до преустановяване на лечението при 2,1% от пациентите. В проучвания 312-0116/0117 и 312-0119 обрив (съобщен като генерализиран ексфолиативен дерматит, лекарствен обрив, обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив, везикулозен обрив, папули и плаки по кожата) е възникнал при 31,1% от пациентите, които са получавали идедалисиб + анти-CD20 моноклонално антитяло (ритуксимаб или офатумумаб), и при 8,2% от пациентите, които са получавали анти-CD20 моноклонално антитяло самостоятелно (ритуксимаб или офатумумаб). От горепосочените, 5,7% от получавалите идедалисиб + анти-CD20 моноклонално антитяло (ритуксимаб или офатумумаб) и 1,5% от получавалите анти-CD20 моноклонално антитяло самостоятелно (ритуксимаб или офатумумаб) са имали обрив степен 3, и нито един пациент не е имал нежелана реакция степен 4. Обикновено обривът е отзвучавал при прилагане на лечение (напр. стероиди за локално и/или перорално приложение, дифенхидрамин) и при прекъсване на приложението при тежките случаи (вж. точка 5.3, фототоксичност).

### *Тежки кожни реакции (вж. точка 4.4)*

Случаи на SJS, TEN и DRESS са възникнали, когато идедалисиб е прилаган съпътстващо с други лекарствени продукти, свързани с тези синдроми (бендамустин, ритуксимаб, алопуринол, амоксицилин и сулфаметоксазол/триметоприм). SJS или TEN са възникнали в рамките на един месец след лекарствената комбинация и са довели до летален изход.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

В случай на предозиране пациентът трябва да бъде проследен за прояви на токсичност (вж. точка 4.8). Лечението при предозиране на Zydelig се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничния статус на пациента.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: **L01EM01**

### Механизъм на действие

Иделалисиб инхибира фосфатидилинозитол 3-киназа p110 $\delta$  (PI3K $\delta$ ), която е хиперактивна при злокачествените заболявания на В-клетките и е ключова за множество сигнални пътища, които медиат пролиферацията, преживяването, мигрирането и задържането на злокачествените клетки в лимфоидните тъкани и костния мозък. Иделалисиб е селективен инхибитор на свързването на аденозин 5-трифосфат (АТФ) към каталитичния домен на PI3K $\delta$ , което води до инхибиране на фосфорилирането на ключовия липиден вторичен медиатор фосфатидилинозитол, и превенция на Akt (протеинкиназа В) фосфорилирането.

Иделалисиб индуцира апоптоза и инхибира пролиферацията в клетъчни линии, получени от злокачествени В-клетки, и в първични туморни клетки. Чрез инхибиране на сигнализирането чрез хемокиновите рецептори CXCR4 и CXCR5, индуцирано съответно от хемокини CXCL12 и

CXCL13, иделалисиб инхибира мигрирането и задържането на злокачествените В-клетки в микросредата на тумора, включително лимфоидните тъкани и костния мозък.

При клиничните проучвания не са установени механистични обяснения за развитието на резистентност към лечението с иделалисиб. В текущите проучвания при злокачествени заболявания на В-клетките не е планирано допълнително изследване на тази тема.

#### Фармакодинамични ефекти

##### *Електрокардиографски*

Ефектът на иделалисиб (150 mg и 400 mg) върху QT/QTc интервала е оценен в плацебо- и активно-контролирано (моксифлоксацин 400 mg) кръстосано проучване при 40 здрави лица. При доза 2,7 пъти по-висока от максималната препоръчителна доза, иделалисиб не е удължил QT/QTc интервала (т.е. < 10 ms).

##### *Лимфоцитоза*

При започване на лечение с иделалисиб се наблюдава временно повишение на броя лимфоцити (т.е. повишение с  $\geq 50\%$  спрямо изходното ниво и абсолютен брой лимфоцити над 5 000/ $\mu$ l). Това настъпва при около две трети от пациентите с ХЛЛ, лекувани с иделалисиб като монотерапия, и една четвърт от пациентите с ХЛЛ, лекувани с иделалисиб в комбинация. Началото на изолирана лимфоцитоза обичайно настъпва през първите 2 седмици от лечението с иделалисиб и често е свързано с понижаване на лимфаденопатията. Тази наблюдавана лимфоцитоза представлява фармакодинамичен ефект и не трябва да се счита за прогресиращо заболяване при липсата на други клинични находки.

#### Клинична ефикасност при хронична лимфоцитна левкемия

##### *Иделалисиб в комбинация с ритуксимаб*

Проучване 312-0116 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 при 220 пациенти с лекувана преди това ХЛЛ, които са имали нужда от лечение, но са оценени като неподходящи за цитотоксична химиотерапия. Пациентите са били рандомизирани в съотношение 1:1 за получаване на 8 цикъла ритуксимаб (първи цикъл с доза 375 mg/m<sup>2</sup> площ на телесната повърхност [BSA], следващи цикли с доза 500 mg/m<sup>2</sup> BSA) в комбинация с перорално плацебо два пъти дневно или с иделалисиб 150 mg два пъти дневно до поява на прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Медианата на възрастта е била 71 години (диапазон: 47 до 92), като 78,2% от пациентите са били на възраст над 65 години; 65,5% са били мъже и 90,0% са били бели; 64,1% са били в стадий III или IV по Rai, и 55,9% са били в стадий C по Binet. Повечето пациенти са били с неблагоприятни цитогенетични прогностични фактори: 43,2% са имали хромозомна делеция 17p и/или мутация на туморен протеин 53 (TP53), и 83,6% са имали гени без мутации за вариабилния регион на тежката верига на имуноглобулините (IGHV). Медианата на времето от диагностицирането на ХЛЛ до рандомизацията е била 8,5 години. Пациентите са имали медиана на скората по Скалата за кумулативна оценка на болестта (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) 8. Медианата на броя на предходните терапии е била 3,0. Почти всички (95,9%) пациенти са получавали преди това анти-CD20 моноклонални антитела. Първичната крайна точка е била преживяемост без прогресия (ПБП). Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблици 3 и 4. Кривите на Kaplan-Meier за ПБП са представени на Фигура 1.

В сравнение с ритуксимаб + плацебо, лечението с иделалисиб + ритуксимаб е довело до статистически и клинично значими подобрения на физическото състояние, социалното състояние, функционалното състояние, както и на специфичните за левкемия подскали на скалата за Функционална оценка на антираковата терапия: левкемия (Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia, FACT-LEU), както и до статистически и клинично значими

подобрения на безпокойството, депресията и обичайните дейности, измерени чрез скалата EuroQoL Five-Dimensions (EQ-5D).

**Таблица 3: Резултати за ефикасност от проучване 312-0116**

	<b>Иделалисиб + R N = 110</b>	<b>Плацебо + R N = 110</b>
<b>ПБП</b> Медиана (месеци) (95% ДИ)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,15 (0,09; 0,24)	
P-стойност	< 0,0001	
<b>СОО*</b> n (%) (95% ДИ)	92 (83,6%) (75,4; 90,0)	17 (15,5%) (9,3; 23,6)
Съотношение на шансовете (95% ДИ)	27,76 (13,40; 57,49)	
P-стойност	< 0,0001	
<b>ОЛВ**</b> n/N (%) (95% ДИ)	102/106 (96,2%) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7%) (2,7; 13,4)
Съотношение на шансовете (95% ДИ)	225,83 (65,56; 777,94)	
P-стойност	< 0,0001	
<b>ОП<sup>^</sup></b> Медиана (месеци) (95% ДИ)	NR (NR; NR)	20,8 (14,8; NR)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,34 (0,19; 0,60)	
P-стойност	0,0001	

ДИ: доверителен интервал; R: ритуксимаб; n: брой пациенти с отговор; N: брой пациенти в група; NR (not reached): не е постигнато. Анализите за ПБП, обща степен на отговор (СОО) и степен на отговор на лимфните възли (ОЛВ) са базирани на оценка от независима комисия за оценка (НКО).

\* ОНО се дефинира като процента от пациентите, които постигат пълен отговор (ПО) или частичен отговор (ЧО) въз основа на критериите за отговор от 2013 г. на Националната онкологична мрежа на САЩ (National Comprehensive Cancer Network (NCCN)) и Cheson (2012).

\*\* ОЛВ се дефинира като процента пациенти, които постигат  $\geq 50\%$  намаление на сбора на произведенията на най-големите перпендикулярни диаметри на индексните лезии. В този анализ са включени само пациенти, които са имали както изходна, така и  $\geq 1$  оценена стойност след изходно ниво.

<sup>^</sup> Анализът на общата преживяемост (ОП) включва данни от пациенти, които са получавали плацебо + R в проучване 312-0116 и впоследствие са получавали иделалисиб в разширено проучване, въз основа на intent-to-treat анализ.

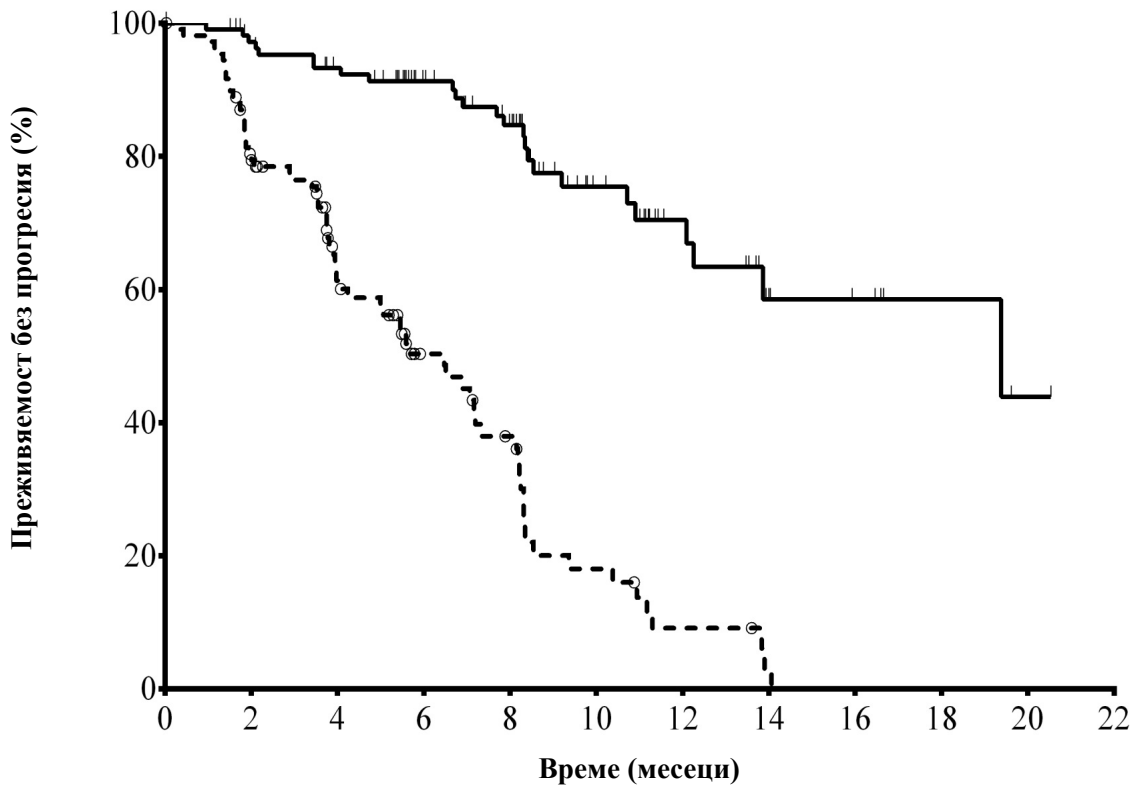
**Таблица 4: Обобщение на ПБП и степента на отговор в предварително определени подгрупи от проучване 312-0116**

	<b>Иделалисиб + R N = 46</b>	<b>Плацебо + R N = 49</b>
<b>Деления 17p/TP53 мутация</b>		
ПБП медиана (месеци) (95% ДИ)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,13 (0,07; 0,27)	
СОО (95% ДИ)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
<b>IGHV без мутация</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
ПБП медиана (месеци) (95% ДИ)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,14 (0,08; 0,23)	
СОО (95% ДИ)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1% (8,5; 24,0)
<b>Възраст <math>\geq 65</math> години</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
ПБП медиана (месеци) (95% ДИ)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,14 (0,08; 0,25)	
СОО (95% ДИ)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

ДИ: доверителен интервал; R: ритуксимаб; N: брой пациенти в група, NR (not reached): не е постигнато



**Фигура 1: Криви на Каплан-Майер за ПБП от проучване 312-0116 (intent-to-treat популация)**



N с риск (Събития)

Иделалисиб + 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)
Плацебо + 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)

Непрекъснатата линия: иделалисиб + R (N = 110), пунктирана линия: плацебо + R (N = 110)

R: ритуксимаб; N: брой пациенти в група

Анализът на ПБП е базиран на оценка от НКО. За пациентите в плацебо + R групата, обобщението включва данни до първото приложение на иделалисиб в разширено проучване.

В проучване 101-08/99 са включени 64 пациенти с нелекувана преди това ХЛЛ, включително 5 пациенти с дребноклетъчен лимфоцитен лимфом (ДЛЛ). Пациентите са получавали иделалисиб 150 mg два пъти дневно и ритуксимаб 375 mg/m<sup>2</sup> BSA седмично до прилагането на 8 дози. СОО е била 96,9%, с 12 ПО (18,8%) и 50 с ЧО (78,1%), включително 3 ПО и 6 ЧО при пациенти с делеция 17p и/или TP53 мутация, и 2 ПО и 34 ЧО при пациенти без мутация на IGHV. Медианата на продължителността на отговора (ПНО) не е била достигната.

#### *Иделалисиб в комбинация с офатумумаб*

Проучването 312-0119 е рандомизирано, отворено, многоцентрово, паралелно-групово проучване фаза 3 при 261 пациенти с лекувана преди това ХЛЛ, с измерима лимфаденопатия, налагаща лечение, и с прогресия на ХЛЛ < 24 месеца след завършване на последната предходна терапия. Пациентите са били рандомизирани в съотношение 2:1 да получават иделалисиб 150 mg два пъти дневно и 12 инфузии офатумумаб в продължение на 24 седмици или само 12 инфузии офатумумаб в продължение на 24 седмици. Първата инфузия на офатумумаб е направена с доза 300 mg и инфузиите са продължили с доза 1 000 mg в групата на иделалисиб + офатумумаб, или с доза 2 000 mg в групата на офатумумаб самостоятелно, веднъж седмично до прилагането на 7 дози, а след това на всеки 4 седмици до прилагането на 4 дози. Иделалисиб е приеман до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Медианата на възрастта е била 68 години (диапазон: 61 до 74), като 64,0% от пациентите са били на възраст над 65 години; 71,3% са били мъже и 84,3% са били бели; 63,6% са били в стадий III или IV по Rai, и 58,2% са били в стадий C по Binet. Повечето пациенти са били с неблагоприятни цитогенетични прогностични фактори: 39,5% са имали хромозомна делеция 17p и/или TP53 мутация и 78,5% са имали гени без мутации за IGHV. Средното време след диагностициране е било 7,7 години. Пациентите са имали медиана на скората по CIRS 4. Медианата на броя на предходните терапии е била 3,0. Първичната крайна точка е била ПБП. Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблицы 5 и 6. Кривите на Kaplan-Meier за ПБП са представени на Фигура 2.

**Таблица 5: Резултати за ефикасност от проучване 312-0119**

	<b>Иделалисиб + О</b> N = 174	<b>Офатумумаб</b> N = 87
<b>ПБП</b> Медиана (месеци) (95% ДИ)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,27 (0,19; 0,39)	
P-стойност	< 0,0001	
<b>СОО*</b> n (%) (95% ДИ)	131 (75,3%) (68,2; 81,5)	16 (18,4%) (10,9; 28,1)
Съотношение на шансовете (95% ДИ)	15,94 (7,8; 32,58)	
P-стойност	< 0,0001	
<b>ОЛВ**</b> n/N (%) (95% ДИ)	153/164 (93,3%) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4; 12,2)
Съотношение на шансовете (95% ДИ)	486,96 (97,91; 2 424,85)	
P-стойност	< 0,0001	
<b>ОП</b> Медиана (месеци) (95% ДИ)	20,9 (20,9, NR)	19,4 (16,9, NR)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,74 (0,44; 1,25)	
P-стойност	0,27	

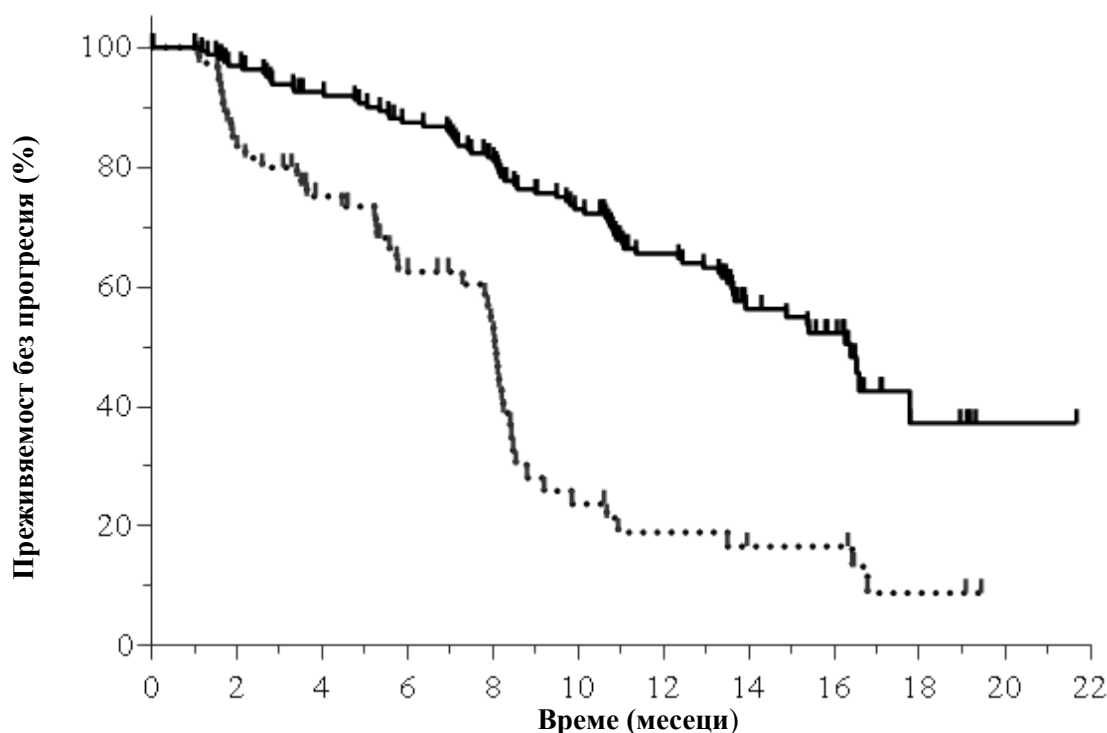
ДИ: доверителен интервал; О: офатумумаб; n: брой пациенти с отговор; N: брой пациенти в група; NR (not reached): не е постигнато. Анализите за ПБП, обща степен на отговор (СОО) и степен на отговор на лимфните възли (ОЛВ) са базирани на оценка от независима комисия за оценка на резултатите (НКО). \* ОНО се дефинира като процента от пациентите, които постигат пълен отговор (ПО) или частичен отговор (ЧО) и са запазили техния отговор в продължение на най-малко 8 седмици. \*\* ОЛВ се дефинира като процента пациенти, които постигат  $\geq 50\%$  намаление на сбора на произведенията на най-големите перпендикулярни диаметри на индексните лезии. В този анализ са включени само пациенти, които са имали както изходна, така и  $\geq 1$  оценена стойност след изходно ниво.

**Таблица 6: Обобщение на ПБП и степента на отговор в предварително определени подгрупи от проучване 312-0119**

	<b>Иделалисиб + О</b> N = 70	<b>Офатумумаб</b> N = 33
<b>Делеция 17p/TP53 мутация</b>		
ПБП медиана (месеци) (95% ДИ)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,32 (0,18; 0,57)	
СОО (95% ДИ)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
<b>IGHV без мутация</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 68</b>
ПБП медиана (месеци) (95% ДИ)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,25 (0,17; 0,38)	
СОО (95% ДИ)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
<b>Възраст <math>\geq 65</math> години</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 60</b>
ПБП медиана (месеци) (95% ДИ)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,30 (0,19; 0,47)	
СОО (95% ДИ)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

ДИ: доверителен интервал; О: офатумумаб; N: брой пациенти в група

**Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за ПБП от проучване 312-0119 (intent-to-treat популация)**



N с риск (Събития)

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

Непрекъснатата линия: иделалисиб + О (N = 174), пунктирна линия: офатумумаб (N = 87)  
 О: офатумумаб; N: брой пациенти в група

### Клинична ефикасност при фоликуларен лимфом

Безопасността и ефикасността на иделалисиб са оценени в многоцентрово клинично проучване с едно рамо (проучване 101-09), проведено при 125 пациенти с индолентен В-клетъчен неходжкинов лимфом (иНХЛ, включително: ФЛ, n = 72; ДЛЛ, n = 28; лимфоплазмоцитозен лимфом/макроглобулинемия на Waldenström [ЛПЛ/MW], n = 10; и маргиналнозонов лимфом [МЗЛ], n = 15). Всички пациенти са били рефрактерни към ритуксимаб и 124 от 125 пациенти са били рефрактерни към най-малко едно алкилиращо средство. Сто и дванадесет (89,6%) пациенти са били рефрактерни към последната си лекарствена схема преди включване в проучването.

От 125-те включени пациенти, 80 (64%) са били мъже, медианата на възрастта е била 64 години (диапазон: 33 до 87), и 110 (89%) са били бели. Пациентите са получавали 150 mg перорален иделалисиб два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Първичната крайна точка е СОО, дефинирана като процента пациенти, които постигат ПО или ЧО (въз основа на ревизираните критерии за отговор при малигнен лимфом (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma [Cheson]), и, за участници с макроглобулинемия на Waldenström, незначителен отговор (НО) (въз основа на оценка на отговора при макроглобулинемия на Waldenström (Response Assessment for Waldenström macroglobulinaemia [Owen])). ПНО е вторична крайна точка и се дефинира като времето от първия документиран отговор (ПО, ЧО или НО) до първото документиране на прогресия на заболяването или смърт по каквато и да било причина. Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 7.

**Таблица 7: Обобщение на ефикасността в проучване 101-09 (оценка на НКО)**

Характеристика	Обща кохорта с иНХЛ (N=125) n (%)	Подгрупа с ФЛ(N=72) n (%)
СОО * 95% ДИ	72 (57,6%) 48,4 – 66,4	40 (55,6%) 43,4 – 67,3
Категория на отговор*†		
ПО	13 (10,4%)	12 (16,7%)
ЧО	58 (46,4%)	28 (38,9%)
ПНО (месеци) медиана (95% ДИ)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
ПБП (месеци) медиана (95% ДИ)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
ОП (месеци) медиана (95% ДИ)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NR)

ДИ: доверителен интервал; n: брой пациенти с отговор

NR: не е постигнато

\* Отговор според определеното от независима комисия за оценка (НКО), където СОО = пълен отговор (ПО) + частичен отговор (ЧО) + незначителен отговор (НО) при пациенти с WM.

† В общата кохорта с иНХЛ, 1 пациент (0,6%) с WM е имал най-добър общ отговор НО

Медианата на ПНО за всички пациенти е 12,5 месеца (12,5 месеца за пациенти с ДЛЛ, и 11,8 месеца за пациентите с ФЛ, 20,4 месеца за ЛПЛ/MW и 18,4 месеца за МЗЛ). От 122-те пациенти с измерими лимфни възли на изходно ниво и след изходното ниво, 71 пациенти (58,2%) са постигнали  $\geq 50\%$  намаление от изходното ниво на сбора на произведенията на диаметрите (СПД) на индексните лезии. От 53 пациенти без отговор 41 (32,8%) са имали стабилно заболяване, 10 (8,0%) са имали прогресивно заболяване и 2 (1,6%) не са били оценени. Медианата на ОП, включително дългосрочно проследяване за всички 125 пациенти, е била 48,6 месеца. Медианата на ОП, включително дългосрочно проследяване за всички пациенти с ФЛ, е 61,2 месеца.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с иделалисиб във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на зрели В-клетъчни неоплазми (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

След перорално приложение на единична доза иделалисиб, пикови плазмени концентрации се наблюдават 2 до 4 часа след дозата, приета с храна, и след 0,5 до 1,5 часа при приложение на гладно.

След приложение на иделалисиб 150 mg два пъти дневно, средните (диапазон)  $C_{max}$  и AUC в стационарно състояние са съответно 1 953 (272; 3 905) ng/ml и 10 439 (2 349; 29 315) ng•h/ml за иделалисиб и 4 039 (669; 10 897) ng/ml и 39 744 (6 002; 119 770) ng•h/ml за GS-563117.

Плазмената експозиция ( $C_{max}$  и AUC) на иделалисиб е приблизително дозопропорционална между 50 mg и 100 mg, и по-малко от дозопропорционална над 100 mg.

### Ефекти на храната

Спрямо приложение на гладно, приложението на лекарствена форма капсула от ранната фаза на разработване на иделалисиб с храна, богата на мазнини, е довело до липса на промяна на  $C_{max}$  и до повишаване с 36% на средната  $AUC_{inf}$ . Иделалисиб може да се прилага без оглед на храненето.

### Разпределение

Иделалисиб се свързва в 93% до 94% с човешките плазмени протеини в клинично наблюдаваните концентрации. Средното съотношение на концентрациите в кръвта и плазмата е приблизително 0,5. Привидният обем на разпределение на иделалисиб (средно) е приблизително 96 l.

### Биотрансформация

Иделалисиб се метаболизира основно чрез алдехид оксидаза и в по-малка степен чрез CYP3A и UGT1A4. Основният и единствен циркулиращ метаболит, GS-563117, е неактивен спрямо P3Kδ.

### Елиминиране

Терминалният елиминационен полуживот на иделалисиб е 8,2 (диапазон: 1,9; 37,2) часа и привидният клирънс на иделалисиб е 14,9 (диапазон: 5,1; 63,8) l/h след перорално приложение на иделалисиб 150 mg два пъти дневно. След единична перорална доза от 150 mg иделалисиб, маркиран с [<sup>14</sup>C], приблизително 78% и 15% се екскретират съответно във фецеса и в урината. Непромененият иделалисиб представлява 23% от общото количество радиоактивно вещество, възстановено в урината след 48 часа и 12% от общото количество радиоактивно вещество, възстановено във фецеса след 144 часа.

### In vitro данни за взаимодействия

*In vitro* данните са показали, че иделалисиб не е инхибитор на метаболизиращите ензими CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A или UGT1A1, или на транспортерите OAT1, OAT3 или OCT2.

GS-563117 не е инхибитор на метаболизиращите ензими CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или UGT1A1, или на транспортерите P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 или OCT2.

### Специални популации

#### *Пол и раса*

Популационните фармакокинетични анализи показват, че полът и расата не оказват клинично значим ефект върху експозицията на иделалисиб или GS-563117.

#### *Старческа възраст*

Популационните фармакокинетични анализи показват, че възрастта не оказва клинично значим ефект върху експозицията на иделалисиб или GS-563117, включително при пациенти в старческа възраст (65 години и повече), в сравнение с по-млади пациенти.

#### *Бъбречно увреждане*

Проведено е проучване за фармакокинетика и безопасност на иделалисиб при здрави участници и участници с тежко бъбречно увреждане (изчислен CrCl 15 до 29 ml/min). След единична доза от 150 mg не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на иделалисиб или GS-563117 при пациентите с тежко бъбречно увреждане, в сравнение със здравите участници.

#### *Чернодробно увреждане*

Проведено е проучване за фармакокинетика и безопасност на иделалисиб при здрави участници и пациенти с умерено (Child-Pugh Клас B) или тежко (Child-Pugh Клас C) чернодробно увреждане. След единична доза от 150 mg иделалисиб AUC (общо, т.е. свързан плюс несвързан) е ~60% по-висока при пациенти с умерено и тежко увреждане, в сравнение със съответстващи контроли. AUC на иделалисиб (несвързан), коригирана за разлики при свързването с протеините, е с ~80% (1,8 пъти) по-голяма при умерено и с ~152% (2,5 пъти) по-голяма при тежко увреждане, в сравнение със съответните контроли.

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на иделалисиб при педиатрични пациенти не е установена (вж. точка 4.2).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Токсичност при многократно прилагане

Иделалисиб е индуцирал лимфоидно изчерпване в далака, тимуса, лимфните възли и свързаната с червата лимфоидна тъкан. Като цяло В-лимфоцит-зависимите области са били по-засегнати от Т-лимфоцит-зависимите области. При плъхове, идедалисиб има потенциала да инхибира Т-зависимите антитяло-отговори. Иделалисиб обаче не е инхибирал нормалния отговор на гостоприемника срещу *Staphylococcus aureus* и не е обострил миелосупресивния ефект на циклофосамид. Не се счита, че идедалисиб има широка имуносупресивна активност.

Иделалисиб е индуцирал възпалителни промени както при плъхове, така и при кучета. В проучвания с продължителност до 4 седмици при плъхове и кучета е наблюдавана чернодробна некроза при експозиция съответно 7 и 5 пъти по-голяма от тази при хора на базата на AUC. Повишенията на серумните трансминази са корелирали с чернодробна некроза при кучета, но не са наблюдавани при плъхове. Не са наблюдавани чернодробно увреждане или хронични повишения на трансминазите при плъхове или кучета в проучвания с продължителност 13 седмици и повече.

#### Генотоксичност

Иделалисиб не е индуцирал мутации при бактериалния тест за обратни мутации (тест на Ames), не е бил кластогенен в *in vitro* тест за хромозомни аберации с използване на човешки лимфоцити от периферна кръв и не е бил генотоксичен в *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

#### Канцерогенност

Канцерогенният потенциал на идедалисиб е оценен в 26-седмично проучване при RasH2 трансгенни мишки и 2-годишно проучване при плъхове. Иделалисиб не е канцерогенен при експозиции до 1,4/7,9 пъти (мъжки/женски индивиди) при мишки в сравнение с експозициите при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, на които е приложена препоръчителната доза от 150 mg два пъти дневно. Наблюдавано е свързано с дозата повишение с ниска честота на туморите от клетки от островите на Langerhans в панкреаса (островноклетъчен тумор) при мъжки плъхове при експозиции до 0,4 пъти в сравнение с експозицията при хора при препоръчителната доза; подобна находка не е наблюдавана при женски плъхове при 0,62 пъти границата на експозиция.

#### Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

В проучване за ембриофеталното развитие при плъхове са наблюдавани повишена постимплантационна загуба, малформации (липса на каудални и в някои случаи на сакрални прешлени), вариации в скелета и по-ниско тегло на плода. Малформации са наблюдавани при експозиции над 12 пъти по-големи от експозицията при хора на базата на AUC. Ефектите върху ембрионалнофеталното развитие не са изследвани при втори вид животни.

Дегенерация на семенните каналчета в тестисите е наблюдавана в проучвания с многократно прилагане с продължителност от 2 до 13 седмици при кучета и плъхове, но не и в проучвания с продължителност 26 седмици и повече. В проучване за фертилитета при мъжки плъхове са наблюдавани намаления на теглото на епидидима и тестисите, но не са наблюдавани нежелани реакции по отношение на параметрите на чифтосване или фертилитет, както и не е наблюдавана дегенерация или загуба на сперматогенезата. Фертилитетът при женски плъхове не е бил засегнат.

#### Фототоксичност

Оценката на потенциала за фототоксичност при ембрионалната миша фибробластна клетъчна линия BALB/c 3T3 не е била убедителна за идедалисиб, поради цитотоксичност в *in vitro* теста. Основният метаболит, GS-563117, може да повиши фототоксичността, когато клетките са едновременно изложени на ултравиолетова светлина. Съществува потенциален риск идедалисиб, посредством неговия основен метаболит, GS-563117, да причинява

фоточувствителност при лекуваните пациенти.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза  
Хидроксипропилцелулоза (E463)  
Кроскармелоза натрий  
Натриев нишестен гликолат  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Поливинилов алкохол (E1203)  
Макрогол 3350 (E1521)  
Титанов диоксид (E171)  
Талк (E553B)  
Сънсет жълто FCF (E110)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова, защитена от деца запушалка, съдържаща 60 филмирани таблетки и полиестерен тампон.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 бутилка.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/938/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 18 септември 2014 г.

Дата на последно подновяване: 30 Април 2019 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zydelig 150 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg иделалисиб (idelalisib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Розова филмирана таблетка с овална форма, с размери 10,0 mm на 6,8 mm, с вдлъбнато релефно означение "GSI" от едната страна и "150" от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Zydelig е показан в комбинация с ритуксимаб за лечение на възрастни пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ):

- които са били подложени на поне една предходна терапия (вж. точка 4.4), или
- като лечение от първа линия при наличие на делеция 17p или TP53 мутация при пациенти, които не са подходящи за други терапии (вж. точка 4.4).

Zydelig е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с фоликуларен лимфом (ФЛ), рефрактерен към две предишни линии на лечение (вж. точка 4.4).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със Zydelig трябва да се провежда от лекар с опит в терапията на онкологични заболявания.

#### Дозировка

Препоръчителната доза е 150 mg иделалисиб два пъти дневно. Лечението трябва да се продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Ако пациентът пропусне доза Zydelig в рамките на 6 часа от обичайното време на приема, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза възможно най-бързо и да се върне към обичайната си схема на прилагане. Ако пациентът пропусне доза за по-дълго от 6 часа, той не трябва да приема пропуснатата доза, а просто да продължи с обичайната си схема на прилагане.

#### Модифициране на дозата

##### *Повишени чернодробни трансаминази*

Лечението със Zydelig трябва да се преустанови в случай на повишение степен 3 или 4 на аминотрансферазите (аланин аминотрансфераза [АЛАТ]/аспартат аминотрансфераза [АСАТ]) > 5 пъти над горната граница на нормата [ULN]). След като стойностите се върнат до степен 1 или по-ниска (АЛАТ/АСАТ ≤ 3 x ULN), лечението може да се поднови с доза 100 mg два пъти дневно.

Ако събитието не се повтори, дозата може да се повиши отново до 150 mg два пъти дневно по преценка на лекуващия лекар.

Ако събитието се повтори, лечението със Zydelig трябва да се преустанови, докато стойностите се върнат до степен 1 или по-ниска, след което може да се обмисли повторно започване с доза 100 mg два пъти дневно по преценка на лекаря (вж. точки 4.4 и 4.8).

#### *Диария/колит*

Лечението със Zydelig трябва да се преустанови в случай на диария/колит степен 3 или 4. След като диарията/колитът регресира до степен 1 или по-ниска, лечението може да се поднови с доза 100 mg два пъти дневно. Ако диарията/колитът не се повтори, дозата може да се повиши отново до 150 mg два пъти дневно по преценка на лекуващия лекар (вж. точка 4.8).

#### *Пневмонит*

Лечението със Zydelig трябва да се преустанови в случай на съмнение за пневмонит. След като пневмонитът отзвучи и ако повторното лечение е подходящо, може да се обмисли подновяване на лечението с доза 100 mg два пъти дневно. Лечението със Zydelig трябва да се прекрати окончателно в случай на умерен или тежък симптоматичен пневмонит или организираща пневмония (вж. точки 4.4 и 4.8).

#### *Обрив*

Лечението със Zydelig трябва да се преустанови в случай на обрив степен 3 или 4. След като обривът регресира до степен 1 или по-ниска, лечението може да се поднови с доза 100 mg два пъти дневно. Ако обривът не се повтори, дозата може да се повиши отново до 150 mg два пъти дневно по преценка на лекуващия лекар (вж. точка 4.8).

#### *Неутропения*

Лечението със Zydelig трябва да се преустанови при пациенти, докато абсолютният брой на неутрофилите (АБН) е под 500 на  $\text{mm}^3$ . АБН трябва да се проследява най-малко веднъж седмично, докато АБН стане  $\geq 500$  на  $\text{mm}^3$ , когато лечението може да се поднови с доза 100 mg два пъти дневно (вж. точка 4.4).

<b>АБН 1 000 до &lt; 1 500/<math>\text{mm}^3</math></b>	<b>АБН 500 до &lt; 1 000/<math>\text{mm}^3</math></b>	<b>АБН &lt; 500/<math>\text{mm}^3</math></b>
Поддържайте дозата Zydelig.	Поддържайте дозата Zydelig.  Проследявайте АБН най-малко веднъж седмично.	Прекъснете приема на Zydelig.  Проследявайте АБН най-малко веднъж седмично, докато АБН $\geq 500/\text{mm}^3$ , а след това лечението със Zydelig може да се поднови с доза 100 mg два пъти дневно.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Не се налага специална корекция на дозата при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години) (вж. точка 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Не се налага корекция на дозата за пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Не се налага корекция на дозата, когато се започва лечение със Zydelig при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане, но се препоръчва засилено проследяване за нежелани реакции (вж. точки 4.4 и 5.2).

Няма достатъчно данни за препоръчване на доза при пациенти с тежко чернодробно увреждане. По тази причина се препоръчва повишено внимание при приложение на Zydelig в тази популация и засилено проследяване за нежелани реакции (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Zydelig при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Zydelig е за перорално приложение. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат таблетката цяла. Филмираната таблетка не трябва да се дъвче или разчупва. Филмираната таблетка може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Сериозни инфекции

Лечението със Zydelig не трябва да се започва при пациенти с данни за текуща системна бактериална, гъбична или вирусна инфекция.

Възниквали са сериозни и летални инфекции при прием на иделалисиб, включително опортюнистични инфекции, като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PJP) и от цитомегаловирус (CMV). Поради това трябва да се прилага профилактика за пневмония, причинена от PJP, на всички пациенти по време на лечението с иделалисиб и за период от 2 до 6 месеца след неговото прекратяване. Продължителността на профилактиката след лечението трябва да се основава на клинична преценка и може да се вземат предвид рисковите фактори при пациента, като например съпътстващо лечение с кортикостероиди и продължителна неутропения (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за респираторни признаци и симптоми по време на лечението. Пациентите трябва да бъдат съветвани бързо да съобщават нови респираторни симптоми.

Препоръчва се редовен клиничен и лабораторен мониторинг за инфекция, причинена от CMV, при пациенти с позитивен серологичен тест за CMV при започването на лечение с иделалисиб или с анамнестични данни за CMV инфекция. Пациенти със CMV виремия, без свързани клинични признаци на CMV инфекция, трябва да бъдат наблюдавани внимателно. При пациенти с данни на CMV виремия и клинични признаци за CMV инфекция, трябва да се обмисли евентуално прекъсване на иделалисиб, до овладяване на инфекцията. Ако бъде преценено, че ползата от възобновяване на лечението с иделалисиб превишава рисковете, трябва да се обмисли прилагането на превантивна терапия за CMV.

Има съобщения за случаи на прогресираща мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) след употреба на иделалисиб на фона на предходни или съпътстващи имunosупресивни терапии, които се свързват с ПМЛ. Лекарите трябва да вземат предвид ПМЛ при диференциалната диагноза при пациенти с нови или влошаващи се неврологични, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми. При съмнение за ПМЛ трябва да се извършат подходящи диагностични изследвания и лечението трябва да се прекрати временно до изключване на ПМЛ. Ако съществува каквото и да било съмнение, трябва да се обмисли насочване към невролог и прилагане на подходящи диагностични мерки за установяване на ПМЛ, включително изследване с ЯМР, за предпочитане с контрастно средство, изследване на гръбначно-мозъчна течност (ГМТ) за ДНК на JC вируса и повторни неврологични изследвания.

### Неутропения

При пациенти, лекувани с иделалисиб, вследствие от лечението е възникнала неутропения степен 3 или 4, включително фебрилна неутропения. Кръвната картина трябва да се наблюдава при всички пациенти най-малко на всеки 2 седмици в продължение на първите 6 месеца от лечението с иделалисиб и най-малко веднъж седмично при пациентите, докато АБН е по-малък от  $1\ 000$  на  $\text{mm}^3$  (вж. точка 4.2).

### Хепатотоксичност

В клинични проучвания на иделалисиб са наблюдавани повишения на АЛАТ и АСАТ степен 3 и 4 ( $> 5 \times \text{ULN}$ ). Има също съобщения за хепатоцелуларни увреждания, включително чернодробна недостатъчност. Повишения на чернодробните трансминази като цяло са наблюдавани в рамките на първите 12 седмици от лечението и са обратими при прекъсване на лечението (вж. точка 4.2). При 26% от пациентите, подновили приема на иделалисиб с по-ниска доза, има рецидив на повишението на АЛАТ/АСАТ. В случай на повишение на АЛАТ/АСАТ степен 3 или 4 трябва да се преустанови лечението със Zydelig и да се проследява чернодробната функция. Лечението може да се поднови с по-ниска доза, след като стойностите се върнат до степен 1 или по-ниско (АЛАТ/АСАТ  $\leq 3 \times \text{ULN}$ ).

АЛАТ, АСАТ и общият билирубин трябва да се проследяват при всички пациенти на всеки 2 седмици през първите 3 месеца от лечението, а след това - според клиничните показания. Ако се наблюдават повишения на АЛАТ и/или АСАТ степен 2 или по-висока, АЛАТ, АСАТ и общият билирубин на пациентите трябва да се проследяват ежеседмично, докато стойностите се върнат до степен 1 или по-ниска.

### Диария/колит

Случаи на тежък свързан с лекарството колит са възникнали сравнително късно (месеци) след започването на терапията, понякога с бързо влошаване, но са отшумели в рамките на няколко седмици след нейното прекъсване и допълнително симптоматично лечение (напр. противовъзпалителни средства, като будезонид под формата на ентеросолвентни таблетки).

Има много ограничен опит в лечението на пациенти с анамнеза за възпалителни заболявания на червата.

### Пневмонит и организираща пневмония

Има съобщения за случаи на пневмонит и организираща пневмония (някои с летален изход) при иделалисиб. При пациенти със сериозни белодробни събития иделалисиб трябва да се прекъсне и на пациента да се направи оценка за етиологията на тези събития. Ако бъде диагностициран умерен или тежък симптоматичен пневмонит или организираща пневмония, трябва да се започне подходящо лечение и иделалисиб трябва да бъде окончателно прекратен.

### Тежки кожни реакции

Случаи на синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS), токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) са възникнали при употреба на иделалисиб. Има съобщения за случаи на SJS и TEN с летален изход, когато иделалисиб е прилаган съпътстващо с други лекарствени продукти, свързани с тези синдроми. Ако има съмнение за SJS, TEN или DRESS, иделалисиб трябва да се прекрати и пациентът да бъде оценен и лекуван по подходящ начин. Ако бъде потвърдена диагноза на SJS, TEN или DRESS, иделалисиб трябва да бъде окончателно прекратен.

### Индуктори на CYP3A

Експозицията на иделалисиб може да се намали, когато бъде приложен с индуктори на CYP3A, като рифампицин, фенитоин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или карбамазепин. Тъй като намалението на концентрациите на иделалисиб в плазмата може да доведе до понижена ефикасност, едновременно приложение на Zydelig с умерени или силни индуктори на CYP3A трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

### Субстрати на CYP3A

Основният метаболит на иделалисиб, GS-563117, е мощен инхибитор на CYP3A4. Затова иделалисиб има потенциала да взаимодейства с лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP3A, което може да доведе до повишени серумни концентрации на другия продукт (вж. точка 4.5). Когато иделалисиб се прилага едновременно с други лекарствени продукти, трябва да се направи справка с кратката характеристика на другия продукт (КХП) за препоръки относно едновременното приложение с инхибитори на CYP3A4. Трябва да се избягва едновременното лечение с иделалисиб и CYP3A субстрати с тежки и/или животозастрашаващи нежелани лекарствени реакции (напр. алфузозин, амиодарон, цизаприд, пимозид, хинидин, ерготамин, дихидроерготамин, кветиапин, ловастатин, симвастатин, силденафил, мидазолам, триазолам) и при възможност трябва да се използват алтернативни лекарствени продукти, които са по-малко чувствителни към инхибиране на CYP3A4.

### Чернодробно увреждане

Препоръчва се засилено проследяване за нежелани реакции при пациенти с нарушена чернодробна функция, понеже се очаква експозицията да е повишена в тази популация, особено при пациенти с тежко чернодробно увреждане. В клиничните проучвания на иделалисиб не са включени пациенти с тежко чернодробно увреждане. Препоръчва се повишено внимание при приложение на Zydelig в тази популация.

### Хроничен хепатит

Иделалисиб не е проучван при пациенти с хроничен активен хепатит, включително вирусен хепатит. Необходимо е повишено внимание, когато Zydelig се прилага при пациенти с активен хепатит.

### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват високо ефективна контрацепция по време на прием на иделалисиб и в продължение на 1 месец след прекратяване на лечението (вж. точка 4.6). Жени, които използват хормонални контрацептиви, трябва да използват и бариерен метод като втори метод на контрацепция, тъй като към момента не е известно дали иделалисиб може да понижи ефективността на хормоналните контрацептиви.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Иделалисиб се метаболизира основно чрез алдехид оксидаза и в по-малка степен чрез CYP3A и глюкурониране (UGT1A4). Неговият основен метаболит е GS-563117, който не е фармакологично активен. Иделалисиб и GS-563117 са субстрати на P-гр и BCRP.

### Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на иделалисиб

#### *Индуктори на CYP3A*

В едно клинично проучване за лекарствени взаимодействия е установено, че едновременното приложение на единична доза иделалисиб 150 mg с рифампицин (мощен индуктор на CYP3A) води до намаление с ~75% на AUC<sub>inf</sub> на иделалисиб. Едновременното приложение на Zydelig с умерени или мощни индуктори на CYP3A, като рифампицин, фенитоин, жълт кантарион или карбамазепин трябва да се избягва, тъй като може да доведе до понижена ефикасност (вж. точка 4.4).

#### *Инхибитори на CYP3A/P-гр*

В едно клинично проучване за лекарствени взаимодействия е установено, че едновременното приложение на единична доза иделалисиб 400 mg с кетоконазол 400 mg веднъж дневно (мощен инхибитор на CYP3A, P-гр и BCRP) води до увеличение с 26% на C<sub>max</sub> и увеличение със 79% на AUC<sub>inf</sub> на иделалисиб. Не се налага корекция на началната доза иделалисиб, когато се прилага с инхибитори на CYP3A/P-гр, но се препоръчва засилено проследяване за нежелани реакции.

## Ефект на иделалисиб върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

### Субстрати на CYP3A

Основният метаболит на иделалисиб, GS-563117, е мощен инхибитор на CYP3A. В едно клинично проучване за лекарствени взаимодействия е установено, че едновременното приложение на иделалисиб с мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A) е довело до увеличение с ~140% на  $C_{max}$  и увеличение с ~440% на  $AUC_{inf}$  на мидазолам, поради инхибиране на CYP3A от GS-563117. Едновременното приложение на иделалисиб със субстрати на CYP3A може да увеличи тяхната системна експозиция и да увеличи или удължи тяхното терапевтично действие и нежелани реакции. *In vitro* инхибирането на CYP3A4 е необратимо и поради това връщането към нормална ензимна активност се очаква да отнеме няколко дни след спиране на приложението на иделалисиб.

Възможни взаимодействия между иделалисиб и едновременно прилагани лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A, са изброени в Таблица 1 (увеличението е показано като “↑”). Този списък не е изчерпателен и е предназначен да послужи само за упътване. Като цяло, трябва да се направи справка с КХП на другия продукт за препоръките относно едновременно приложение с инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.4).

**Таблица 1: Взаимодействия между иделалисиб и други лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A**

Лекарствен продукт	Очакван ефект на иделалисиб върху лекарствените концентрации	Клинични препоръки относно едновременното приложение с иделалисиб
<b>АЛФА-1 АДРЕНОРЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ</b>		
Алфузозин	↑ серумни концентрации	Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно с алфузозин
<b>АНАЛГЕТИЦИ</b>		
Фентанил, алфентанил, метадон, бупренорфин/налуксон	↑ серумни концентрации	Препоръчва се внимателно проследяване за нежелани реакции (напр. подтискане на дишането, седация).
<b>АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА</b>		
Амиодарон, хинидин	↑ серумни концентрации	Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно с амиодарон или хинидин.
Бепридил, дизопирамид, лидокаин	↑ серумни концентрации	Препоръчва се клинично проследяване.
<b>ПРОТИВОРАКОВИ СРЕДСТВА</b>		
Инхибитори на тирозин киназата, като дазатиниб и нилотиниб, както и винкристин и винбластин	↑ серумни концентрации	Препоръчва се внимателно проследяване на поносимостта към тези противоракови средства.
<b>АНТИКОАГУЛАНТИ</b>		
Варфарин	↑ серумни концентрации	Препоръчва се проследяване на международното нормализирано съотношение (INR) при едновременно приложение и след прекратяване на лечението с иделалисиб.
<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>		
Карбамазепин	↑ серумни концентрации	Нивата на антиконвулсантите трябва да се проследяват.

Лекарствен продукт	Очакван ефект на иделалисиб върху лекарствените концентрации	Клинични препоръки относно едновременното приложение с иделалисиб
<b>АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>		
Тразодон	↑ серумни концентрации	Препоръчва се внимателно титриране на дозата на антидепресанта и проследяване на отговора към антидепресанта.
<b>АНТИПОДАГРОЗНИ СРЕДСТВА</b>		
Колхицин	↑ серумни концентрации	Може да се наложи намаляване на дозата на колхицин. Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно с колхицин при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.
<b>АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ СРЕДСТВА</b>		
Амлодипин, дилтиазем, фелодипин, нифедипин, никардипин	↑ серумни концентрации	Препоръчва се клинично проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите реакции.
<b>АНТИИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА</b>		
<b>Антимикотични средства</b>		
Кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол	↑ серумни концентрации	Препоръчва се клинично проследяване.
<b>Антимикобактериални средства</b>		
Рифабутин	↑ серумни концентрации	Препоръчва се по-често проследяване за нежелани реакции, свързани с рифабутин, включително неутропения и увеит.
<b>НСV протеазни инхибитори</b>		
Боцепревир, телапревир	↑ серумни концентрации	Препоръчва се клинично проследяване.
<b>Макролидни антибиотици</b>		
Кларитромицин, телитромицин	↑ серумни концентрации	<p>Не се налага корекция на дозата на кларитромицин за пациенти с нормална бъбречна функция или леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCl] 60-90 ml/min). Препоръчва се клинично проследяване на пациенти с CrCl &lt; 90 ml/min. За пациенти с CrCl &lt; 60 ml/min трябва да се обмисли употребата на алтернативни антибактериални средства.</p> <p>Препоръчва се клинично проследяване при телитромицин.</p>

Лекарствен продукт	Очакван ефект на идеалисиб върху лекарствените концентрации	Клинични препоръки относно едновременното приложение с идеалисиб
<b>АНТИПСИХОТИЧНИ СРЕДСТВА/НЕВРОЛЕПТИЦИ</b>		
Кветиапин, пимозид	↑ серумни концентрации	Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно с кветиапин или пимозид.  Може да се обмисли приложението на алтернативни лекарствени продукти, като например оланзапин.
<b>АНТАГОНИСТИ НА ЕНДОТЕЛИНОВИТЕ РЕЦЕПТОРИ</b>		
Бозентан	↑ серумни концентрации	Изисква се повишено внимание и пациентите да бъдат стриктно наблюдавани за токсичност, свързана с бозентан.
<b>ЕРГОАЛКАЛОИДИ</b>		
Ерготамин, дихидроерготамин	↑ серумни концентрации	Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно с ерготамин или дихидроерготамин.
<b>СРЕДСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ МОТИЛИТЕТА НА СТОМАШНО-ЧРЕВНИЯ ТРАКТ</b>		
Цизаприд	↑ серумни концентрации	Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно с цизаприд.
<b>ГЛЮКОКОРТИКОИДИ</b>		
Инхалаторни/назални кортикостероиди: Будезонид, флутиказон	↑ серумни концентрации	Препоръчва се клинично проследяване.
Перорален будезонид	↑ серумни концентрации	Препоръчва се клинично проследяване за засилени признаци/симптоми на кортикостероидни ефекти.
<b>ИНХИБИТОРИ НА HMG CO-A РЕДУКТАЗАТА</b>		
Ловастатин, симвастатин	↑ серумни концентрации	Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно с ловастатин или симвастатин.
Аторвастатин	↑ серумни концентрации	Препоръчва се клинично проследяване, като може да се обмисли по-ниска начална доза на аторвастатин. Като алтернатива може да се обмисли преминаване на правастатин, розувастатин или питавастатин.
<b>ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>		
Циклоспорин, сиролимус, такролимус	↑ серумни концентрации	Препоръчва се терапевтичен мониторинг.



Лекарствен продукт	Очакван ефект на иделалисиб върху лекарствените концентрации	Клинични препоръки относно едновременното приложение с иделалисиб
<b>ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ</b>		
Салметерол	↑ серумни концентрации	Не се препоръчва едновременно приложение на салметерол и иделалисиб. Комбинацията може да доведе до увеличен риск от сърдечносъдови нежелани събития, свързани със салметерол, включително удължаване на QT интервала, палпитации и синусова тахикардия.
<b>ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗАТА</b>		
Силденафил	↑ серумни концентрации	При белодробна артериална хипертония: Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно със силденафил.
Тадалафил	↑ серумни концентрации	Изисква се повишено внимание, включително да се обмисли понижаване на дозата, когато тадалафил се прилага едновременно с иделалисиб.
Силденафил, тадалафил	↑ серумни концентрации	При еректилна дисфункция: Изисква се особено внимание, като може да се обмисли намаляване на дозата, когато силденафил или тадалафил се предписват едновременно с иделалисиб, при засилено проследяване за нежелани реакции.
<b>СЕДАТИВИ/СЪНОТВОРНИ СРЕДСТВА</b>		
Мидазолам (перорален), триазолам	↑ серумни концентрации	Иделалисиб не трябва да се прилага едновременно с мидазолам (перорален) или триазолам.
Буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, золпидем	↑ серумни концентрации	Препоръчва се проследяване на концентрацията на седативите/сънотворните средства, като може да се обмисли намаляване на дозата.

#### Субстрати на CYP2C8

*In vitro* иделалисиб е както инхибитор, така и индуктор на CYP2C8, но не е известно дали това се отнася за *in vivo* ефект върху субстратите на CYP2C8. Препоръчва се повишено внимание, ако Zydelig се използва заедно с лекарства с тесен терапевтичен индекс, които са субстрати на CYP2C8 (паклитаксел).

#### Субстрати на индуцируеми ензими (напр. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 и UGT)

*In vitro* иделалисиб е индуктор на няколко ензима и не може да се изключи риск от намалена експозиция и следователно – понижена ефикасност – на субстрати на индуцируеми ензими като CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 и UGT. Препоръчва се повишено внимание, ако Zydelig се

използва заедно с лекарства с тесен терапевтичен индекс, които са субстрати на тези ензими (варфарин, фенитоин, S-мефенитоин).

#### Субстрати на BCRP, OATP1B1, OATP1B3 и P-гр

Едновременното многократно приложение на иделалисиб 150 mg два пъти дневно при здрави участници е довело до сравними експозиции на розувастатин (AUC 90% ДИ: 87, 121) и дигоксин (AUC 90% ДИ: 98, 111), което предполага, че няма клинично значимо инхибиране на BCRP, OATP1B1/1B3 или системния P-гр от иделалисиб. Не може да се изключи риск за инхибиране на P-гр в стомашно-чревния тракт, което може да доведе до увеличена експозиция на чувствителни субстрати на P-гр в червата, като дабигатран етексилат.

#### Педиатрична популация

Проучванията за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал/контрацепция

На базата на находки при животни, иделалисиб може да причини увреждане на плода. Жените трябва да избягват забременяване по време на прием на Zydelig и в продължение на 1 месец след прекратяване на лечението. Поради това, жени с детероден потенциал трябва да използват високо ефективна контрацепция по време на прием на Zydelig и в продължение на 1 месец след прекратяване на лечението. Към момента не е известно дали иделалисиб може да понижи ефективността на хормоналните контрацептиви и поради това жени, които използват хормонални контрацептиви, трябва да използват и бариерен метод като втори метод на контрацепция.

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на иделалисиб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Zydelig не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

#### Кърмене

Не е известно дали иделалисиб и неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение със Zydelig.

#### Фертилитет

Липсват данни при хора за ефекта на иделалисиб върху фертилитета. Проучванията при животни показват възможността за вредни ефекти на иделалисиб върху фертилитета и развитието на плода (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Zydelig не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Оценката на нежеланите реакции е въз основа на две проучвания фаза 3 (проучване 312-0116 и проучване 312-0119) и шест проучвания фаза 1 и 2. Проучването 312-0116 е рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване, в което 110 пациенти с лекувана преди това ХЛЛ са получавали иделалисиб + ритуксимаб. Освен това 86 пациенти от това проучване, които са били рандомизирани да получават плацебо + ритуксимаб, са започнали да получават

иделалисиб като монотерапия в едно разширено проучване (проучване 312-0117). Проучването 312-0119 е рандомизирано, контролирано, отворено проучване, в което 173 пациенти с лекувана преди това ХЛЛ са получавали иделалисиб + офатумумаб. Проучванията фаза 1 и 2 са оценили безопасността на иделалисиб при общо 536 пациенти с онкохематологични заболявания, включително 400 пациенти, които са получавали иделалисиб (независимо от дозата) като монотерапия и 136 пациенти, които са получавали иделалисиб в комбинация с анти-CD20 моноклонално антитяло (ритуксимаб или офатумумаб).

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Съобщените нежелани лекарствени реакции при иделалисиб самостоятелно или в комбинация с анти-CD20 моноклонални антитела (ритуксимаб или офатумумаб) са представени в Таблица 2. Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и честота. Честотата се дефинира по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени в клинични проучвания при пациенти с онкохематологични заболявания, получаващи иделалисиб, и от постмаркетинговия период**

Реакция	Всяка степен	Степен $\geq 3$
<i>Инфекции и инфестации</i>		
Инфекции (включително пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i> , и CMV)*	Много чести	Много чести
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		
Неутропения	Много чести	Много чести
Лимфоцитоза**	Много чести	Много чести
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>		
Пневмонит	Чести	Чести
Организираща пневмония****	Нечести	Нечести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>		
Диария/колит	Много чести	Много чести
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>		
Повишени трансaminaзи	Много чести	Много чести
Хепатоцелуларно увреждане	Чести	Чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		
Обрив***	Много чести	Чести
Синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза****	Редки	Редки
Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)****	С неизвестна честота	С неизвестна честота
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>		
Пирексия	Много чести	Чести
<i>Изследвания</i>		
Повишени триглицериди	Много чести	Чести

\* Включва опортюнистични инфекции, както и бактериални и вирусни инфекции, като пневмония, бронхит и сепсис.

\*\* Предизвиканата от иделалисиб лимфоцитоза не трябва да се счита за прогрессиращо заболяване при липсата на други клинични находки (вж. точка 5.1).

\*\*\* Включва предпочитаните термини генерализиран ексфолиативен дерматит, лекарствен обрив, обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив, везикулозен обрив, папули, плаки по кожата и ексфолиативен обрив.

\*\*\*\* Наблюдавани от данни след пускане на пазара

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Инфекции (вж. точка 4.4)*

Наблюдавани са по-високи честоти на инфекциите като цяло, включително инфекции степен 3 и 4, в рамената с иделалисиб, в сравнение с контролните рамена на клиничните изпитвания на иделалисиб. Най-често са наблюдавани инфекции на респираторната система и събития, свързани със сепсис. В много случаи патогенът не е бил идентифициран; обаче сред тези, които са били идентифицирани, са както конвенционални, така и опортюнистични патогени, включително PJP и CMV. Почти всички PJP инфекции, включително случаите с летален изход, са се проявили при липсата на профилактика на PJP. Има случаи на PJP след прекратяване на лечението с иделалисиб.

#### *Обрив*

Обривът е обикновено лек до умерен и води до преустановяване на лечението при 2,1% от пациентите. В проучвания 312-0116/0117 и 312-0119 обрив (съобщен като генерализиран ексфолиативен дерматит, лекарствен обрив, обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив, везикулозен обрив, папули и плаки по кожата) е възникнал при 31,1% от пациентите, които са получавали иделалисиб + анти-CD20 моноклонално антитяло (ритуксимаб или офатумумаб), и при 8,2% от пациентите, които са получавали анти-CD20 моноклонално антитяло самостоятелно (ритуксимаб или офатумумаб). От горепосочените, 5,7% от получавалите иделалисиб + анти-CD20 моноклонално антитяло (ритуксимаб или офатумумаб) и 1,5% от получавалите анти-CD20 моноклонално антитяло самостоятелно (ритуксимаб или офатумумаб) са имали обрив степен 3 и нито един пациент не е имал нежелана реакция степен 4. Обикновено обривът е отзвучавал при прилагане на лечение (напр. стероиди за локално и/или перорално приложение, дифенхидрамин) и при прекъсване на приложението при тежките случаи (вж. точка 5.3, фототоксичност).

#### *Тежки кожни реакции (вж. точка 4.4)*

Случаи на SJS, TEN и DRESS са възникнали, когато иделалисиб е прилаган съпътстващо с други лекарствени продукти, свързани с тези синдроми (бендамустин, ритуксимаб, алопуринол, амоксицилин и сулфаметоксазол/триметоприм). SJS или TEN са възникнали в рамките на един месец след лекарствената комбинация и са довели до летален изход.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

В случай на предозиране пациентът трябва да бъде проследен за прояви на токсичност (вж. точка 4.8). Лечението при предозиране на Zydelig се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничния статус на пациента.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01EM01

### Механизъм на действие

Иделалисиб инхибира фосфатидилинозитол 3-киназа p110 $\delta$  (PI3K $\delta$ ), която е хиперактивна при злокачествените заболявания на В-клетките и е ключова за множество сигнални пътища, които медираат пролиферацията, преживяването, мигрирането и задържането на злокачествените клетки в лимфоидните тъкани и костния мозък. Иделалисиб е селективен инхибитор на свързването на аденозин 5-трифосфат (АТФ) към каталитичния домен на PI3K $\delta$ , което води до инхибиране на фосфорилирането на ключовия липиден вторичен медиатор фосфатидилинозитол, и превенция на Акт (протеин киназа В) фосфорилирането.

Иделалисиб индуцира апоптоза и инхибира пролиферацията в клетъчни линии, получени от злокачествени В-клетки, и в първични туморни клетки. Чрез инхибиране на сигнализирането чрез хемокиновите рецептори CXCR4 и CXCR5, индуцирано съответно от хемокини CXCL12 и CXCL13, иделалисиб инхибира мигрирането и задържането на злокачествените В-клетки в микросредата на тумора, включително лимфоидните тъкани и костния мозък.

При клиничните проучвания не са установени механистични обяснения за развитието на резистентност към лечението с иделалисиб. В текущите проучвания при злокачествени заболявания на В-клетките не е планирано допълнително изследване на тази тема.

### Фармакодинамични ефекти

#### *Електрокардиографски*

Ефектът на иделалисиб (150 mg и 400 mg) върху QT/QTc интервала е оценен в плацебо- и активно-контролирано (моксифлоксацин 400 mg) кръстосано проучване при 40 здрави лица. При доза 2,7 пъти по-висока от максималната препоръчителна доза, иделалисиб не е удължил QT/QTc интервала (т.е. < 10 ms).

#### *Лимфоцитоза*

При започване на лечение с иделалисиб се наблюдава временно повишение на броя лимфоцити (т.е. повишение с  $\geq 50\%$  спрямо изходното ниво и абсолютен брой лимфоцити над 5 000/ $\mu$ l). Това настъпва при около две трети от пациентите с ХЛЛ, лекувани с иделалисиб като монотерапия, и една четвърт от пациентите с ХЛЛ, лекувани с иделалисиб в комбинация. Началото на изолирана лимфоцитоза обичайно настъпва през първите 2 седмици от лечението с иделалисиб и често е свързано с понижаване на лимфаденопатията. Тази наблюдавана лимфоцитоза представлява фармакодинамичен ефект и не трябва да се счита за прогресиращо заболяване при липсата на други клинични находки.

### Клинична ефикасност при хронична лимфоцитна левкемия

#### *Иделалисиб в комбинация с ритуксимаб*

Проучване 312-0116 е, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 при 220 пациенти с лекувана преди това ХЛЛ, които са имали нужда от лечение, но са оценени като неподходящи за цитотоксична химиотерапия. Пациентите са били рандомизирани в съотношение 1:1 за получаване на 8 цикъла ритуксимаб (първи цикъл с доза 375 mg/m<sup>2</sup> площ на телесната повърхност [BSA], следващи цикли с доза 500 mg/m<sup>2</sup> BSA) в комбинация с перорално плацебо два пъти дневно или с иделалисиб 150 mg два пъти дневно до поява на прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Медианата на възрастта е била 71 години (диапазон: 47 до 92), като 78,2% от пациентите са били на възраст над 65 години; 65,5% са били мъже и 90,0% са били бели; 64,1% са били със стадий III или IV по Rai, и 55,9% са били в стадий С по Binet. Повечето пациенти са били с неблагоприятни цитогенетични прогностични фактори: 43,2% са имали хромозомна делеция 17p и/или мутация на туморен протеин 53 (TP53), и 83,6% са имали гени без мутации за

вариабилния регион на тежката верига на имуноглобулините (*IGHV*). Медианата на времето от диагностицирането на ХЛЛ до рандомизацията е била 8,5 години. Пациентите са имали медиана на скора по Скалата за кумулативна оценка на болестта (CIRS) 8. Медианата на броя на предходните терапии е била 3,0. Почти всички (95,9%) пациенти са получавали преди това анти-CD20 моноклонални антитела. Първичната крайна точка е била преживяемост без прогресия (ПБП). Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблицы 3 и 4. Кривите на Kaplan Meier за ПБП са представени на Фигура 1.

В сравнение с ритуксимаб + плацебо, лечението с иделалисиб + ритуксимаб е довело до статистически и клинично значими подобрения на физическото състояние, социалното състояние, функционалното състояние, както и на специфичните за левкемия подскали на скалиата за Функционална оценка на антираковата терапия: левкемия (Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia, FACT-LEU), както и до статистически и клинично значими подобрения на безпокойството, депресията и обичайните дейности, измерени чрез скалата EuroQoL Five-Dimensions (EQ-5D).

**Таблица 3: Резултати за ефикасност от проучване 312-0116**

	<b>Иделалисиб + R N = 110</b>	<b>Плацебо + R N = 110</b>
<b>ПБП</b> Медиана (месеци) (95% ДИ)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,15 (0,09;0,24)	
Р-стойност	< 0,0001	
<b>СОО*</b> n (%) (95% ДИ)	92 (83,6%) (75,4; 90,0)	17 (15,5%) (9,3; 23,6)
Съотношение на шансовете (95% ДИ)	27,76 (13,40; 57,49)	
Р-стойност	< 0,0001	
<b>ОЛВ**</b> n/N (%) (95% ДИ)	102/106 (96,2%) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7%) (2,7; 13,4)
Съотношение на шансовете (95% ДИ)	225,83 (65,56; 777,94)	
Р-стойност	< 0,0001	
<b>ОП<sup>^</sup></b> Медиана (месеци) (95% ДИ)	NR (NR; NR)	20,8 (14,8; NR)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,34 (0,19; 0,60)	
Р-стойност	0,0001	

ДИ: доверителен интервал; R: ритуксимаб; n: брой пациенти с отговор; N: брой пациенти в група; NR (not reached): не е постигнато. Анализите за ПБП, обща степен на отговор (ОСО) и степен на отговор на лимфните възли (ОЛВ) са базирани на оценка от независима комисия за оценка (НКО).

\* ОНО се дефинира като процента от пациентите, които постигат пълен отговор (ПО) или частичен отговор (ЧО) въз основа на критериите за отговор от 2013 г. на Националната онкологична мрежа на САЩ (National Comprehensive Cancer Network (NCCN)) и Cheson (2012).

\*\* ОЛВ се дефинира като процента пациенти, които постигат  $\geq 50\%$  намаление на сбора на произведенията на най-големите перпендикулярни диаметри на индексните лезии. В този анализ са включени само пациенти, които са имали както изходна, така и  $\geq 1$  оценима стойност след изходно ниво.

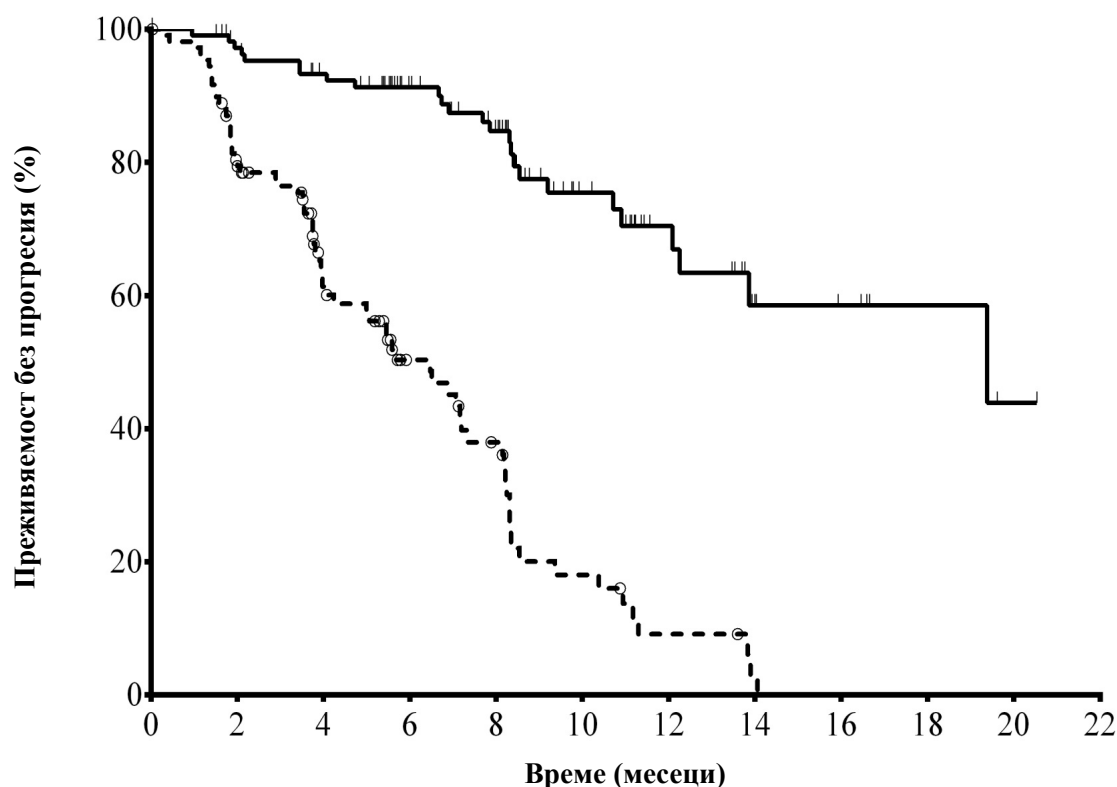
<sup>^</sup> Анализът на общата преживяемост (ОП) включва данни от пациенти, които са получавали плацебо + R в проучване 312-0116 и впоследствие са получавали иделалисиб в разширено проучване, въз основа на intent-to-treat анализ.

**Таблица 4: Обобщение на ПБП и степента на отговор в предварително определени подгрупи от проучване 312-0116**

	<b>Иделалисиб + R</b>	<b>Плацебо + R</b>
<b>Деления 17p/TP53 мутация</b>	<b>N = 46</b>	<b>N = 49</b>
ПБП медиана (месеци) (95% ДИ)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,13 (0,07; 0,27)	
СОО (95% ДИ)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
<b>IGHV без мутация</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
ПБП медиана (месеци) (95% ДИ)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,14 (0,08; 0,23)	
СОО (95% ДИ)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1% (8,5; 24,0)
<b>Възраст ≥ 65 години</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
ПБП медиана (месеци) (95% ДИ)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,14 (0,08; 0,25)	
СОО (95% ДИ)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

ДИ: доверителен интервал; R: ритуксимаб; N: брой пациенти в група, NR (not reached): не е постигнато

**Фигура 1: Криви на Каплан-Майер за ПБП от проучване 312-0116 (intent-to-treat популация)**



N с риск (Събития)

Иделалисиб + 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)  
 Плацебо + 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)

Непрекъснатата линия: иделалисиб + R (N = 110), пунктирана линия: плацебо + R (N = 110)

R: ритуксимаб; N: брой пациенти в група

Анализът на ПБП е базиран на оценка от НКО. За пациентите в плацебо + R групата, обобщението включва данни до първото приложение на иделалисиб в разширено проучване.

В проучване 101-08/99 са включени 64 пациенти с нелекувана преди това ХЛЛ, включително 5 пациенти с дребноклетъчен лимфоцитен лимфом (ДЛЛ). Пациентите са получавали иделалисиб 150 mg два пъти дневно и ритуксимаб 375 mg/m<sup>2</sup> BSA седмично до прилагането на 8 дози. СОО е била 96,9%, с 12 ПО (18,8%) и 50 с ЧО (78,1%), включително 3 ПО и 6 ЧО при пациенти с делеция 17p и/или TP53 мутация, и 2 ПО и 34 ЧО при пациенти без мутация на IGHV. Медианата на продължителността на отговора (ПНО) не е била достигната.

#### Иделалисиб в комбинация с офатумумаб

Проучването 312-0119 е, рандомизирано, отворено, многоцентрово, паралелно-групово проучване фаза 3 при 261 пациенти с лекувана преди това ХЛЛ, с измерима лимфаденопатия, налагаща лечение и с прогресия на ХЛЛ < 24 месеца след завършване на последната предходна терапия. Пациентите са били рандомизирани в съотношение 2:1 да получават иделалисиб 150 mg два пъти дневно и 12 инфузии офатумумаб в продължение на 24 седмици или само 12 инфузии на офатумумаб в продължение на 24 седмици. Първата инфузия на офатумумаб е направена с доза от 300 mg и инфузиите са продължили с доза 1 000 mg в групата на иделалисиб + офатумумаб, или с доза 2 000 mg в групата на офатумумаб самостоятелно, веднъж седмично до прилагането на 7 дози, а след това на всеки 4 седмици до прилагането на 4 дози. Иделалисиб е приеман до поява на прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Медианата на възрастта е била 68 години (диапазон: 61 до 74), като 64,0% от пациентите са били на възраст над 65 години; 71,3% са били мъже и 84,3% са били бели; 63,6% са били в стадий III или IV по Rai, и 58,2% са били в стадий C по Binet. Повечето пациенти са били с неблагоприятни цитогенетични прогностични фактори: 39,5% са имали хромозомна делеция 17p и/или TP53 мутация и 78,5% са имали гени без мутации за IGHV. Средното време след диагностициране е било 7,7 години. Пациентите са имали медиана на скората по CIRS 4. Медианата на броя на предходните терапии е била 3,0. Първичната крайна точка е била ПБП. Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблицы 5 и 6. Кривите на Kaplan Meier за ПБП са представени на Фигура 2.

**Таблица 5: Резултати за ефикасност от проучване 312-0119**

	<b>Иделалисиб + О</b> <b>N = 174</b>	<b>Офатумумаб</b> <b>N = 87</b>
<b>ПБП</b> Медиана (месеци) (95% ДИ)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,27 (0,19; 0,39)	
P-стойност	< 0,0001	
<b>СОО*</b> n (%) (95% ДИ)	131 (75,3%) (68,2; 81,5)	16 (18,4%) (10,9; 28,1)
Съотношение на шансовете (95% ДИ)	15,94 (7,8; 32,58)	
P-стойност	< 0,0001	
<b>ОЛВ**</b> n/N (%) (95% ДИ)	153/164 (93,3%) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4; 12,2)
Съотношение на шансовете (95% ДИ)	486,96 (97,91; 2 424,85)	
P-стойност	< 0,0001	
<b>ОП</b> Медиана (месеци) (95% ДИ)	20,9 (20,9, NR)	19,4 (16,9, NR)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,74 (0,44; 1,25)	
P-стойност	0,27	

ДИ: доверителен интервал; О: офатумумаб; n: брой пациенти с отговор; N: брой пациенти в група; NR (not reached): не е постигнато. Анализите за ПБП, обща степен на отговор (ОСО) и степен на отговор на лимфните възли (ОЛВ) са базирани на оценка от независима комисия за оценка (НКО).

\* ОНО се дефинира като процента от пациентите, които постигат пълен отговор (ПО) или частичен отговор (ЧО) и са запазили техния отговор в продължение на най-малко 8 седмици.

\*\* ОЛВ се дефинира като процента пациенти, които постигат  $\geq 50\%$  намаление на сбора на произведенията на най-големите перпендикулярни диаметри на индексните лезии. В този анализ са включени само пациенти, които са имали както изходна, така и  $\geq 1$  оценена стойност след изходно ниво.

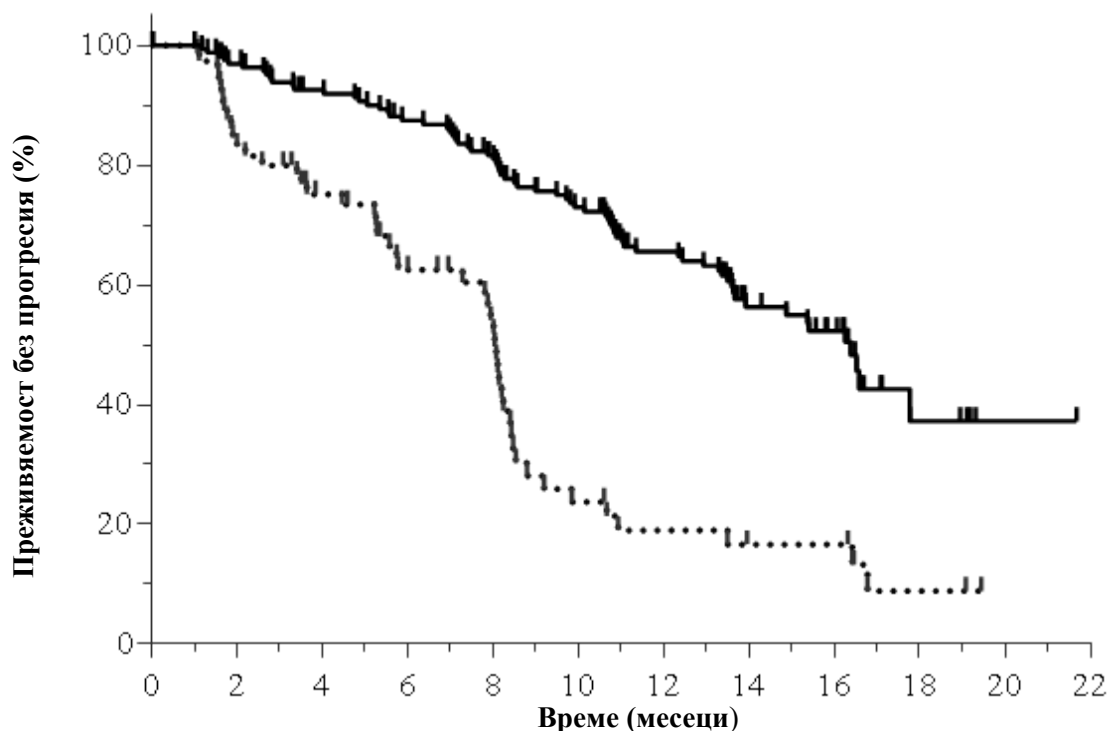


**Таблица 6: Обобщение на ПБП и степента на отговор в предварително определени подгрупи от проучване 312-0119**

	<b>Иделалисиб + О</b>	<b>Офатумумаб</b>
<b>Деления 17p/TP53 мутация</b>	<b>N = 70</b>	<b>N = 33</b>
ПБП медиана (месеци) (95% ДИ)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,32 (0,18, 0,57)	
СОО (95% ДИ)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
<b>IGHV без мутация</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 68</b>
ПБП медиана (месеци) (95% ДИ)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,25 (0,17; 0,38)	
СОО (95% ДИ)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
<b>Възраст ≥ 65 години</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 60</b>
ПБП медиана (месеци) (95% ДИ)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,30 (0,19; 0,47)	
СОО (95% ДИ)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

ДИ: доверителен интервал; О: офатумумаб; N: брой пациенти в група

**Фигура 2: Криви на Kaplan Meier за ПБП от проучване 312-0119 (intent-to-treat популация)**



N с риск (Събития)

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

Непрекъснатата линия: иделалисиб + О (N = 174), пунктирната линия: офатумумаб (N = 87)

О: офатумумаб; N: брой пациенти в група

#### Клинична ефикасност при фоликуларен лимфом

Безопасността и ефикасността на иделалисиб са оценени в многоцентрово клинично проучване с едно рамо (проучване 101-09), проведено при 125 пациенти с индолентен В-клетъчен неходжкинов лимфом (иНХЛ, включително: ФЛ, n = 72; ДЛЛ, n = 28; лимфоплазмоцитозен лимфом/макроглобулинемия на Waldenström [ЛПЛ/MW], n = 10; и маргиналнозонов лимфом

[МЗЛ], n = 15). Всички пациенти са били рефрактерни към ритуксимаб и 124 от 125 пациенти са били рефрактерни към най-малко едно алкилиращо средство. Сто и дванадесет (89,6%) пациенти са били рефрактерни към последната си лекарствена схема преди включване в проучването.

От 125-те включени пациенти, 80 (64%) са били мъже, медианата на възрастта е била 64 години (диапазон: 33 до 87), и 110 (89%) са били бели. Пациентите са получавали 150 mg перорален иделалисиб два пъти дневно до поява на прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Първичната крайна точка е СОО, дефинирана като процента пациенти, които постигат ПО или ЧО (въз основа на ревизираните критерии за отговор при малигнен лимфом (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma [Cheson]), и, за участници с макроглобулинемия на Waldenström, незначителен отговор (НО) (въз основа на оценка на отговора при макроглобулинемия на Waldenström (Response Assessment for Waldenström macroglobulinaemia [Owen])). ПНО е вторична крайна точка и се дефинира като времето от първия документиран отговор (ПО, ЧО или НО) до първото документиране на прогресия на заболяването или смърт по каквато и да било причина. Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 7.

**Таблица 7: Обобщение на ефикасността в проучване 101-09 (оценка на НКО)**

Характеристика	Обща кохорта с иНХЛ (N=125) n (%)	Подгрупа с ФЛ (N=72) n (%)
СОО * 95% ДИ	72 (57,6%) 48,4 – 66,4	40 (55,6%) 43,4 – 67,3
Категория на отговор*†		
ПО	13 (10,4%)	12 (16,7%)
ЧО	58 (46,4%)	28 (38,9%)
ПНО (месеци) медиана (95% ДИ)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
ПБП (месеци) медиана (95% ДИ)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
ОП (месеци) медиана (95% ДИ)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NR)

ДИ: доверителен интервал; n: брой пациенти с отговор

NR: не е постигнато

\* Отговор според определеното от независима комисия за оценка (НКО), където СОО = пълен отговор (ПО) + частичен отговор (ЧО) + незначителен отговор (НО) при пациенти с WM.

† В общата кохорта с иНХЛ, 1 пациент (0,6%) с WM е имал най-добър общ отговор НО

Медианата на ПНО за всички пациенти е 12,5 месеца (12,5 месеца за пациенти с ДЛЛ, и 11,8 месеца за пациентите с ФЛ, 20,4 месеца за ЛПЛ/MW и 18,4 месеца за МЗЛ). От 122-те пациенти с измерими лимфни възли на изходно ниво и след изходното ниво, 71 пациенти (58,2%) са постигнали  $\geq 50\%$  намаление от изходното ниво на сбора на произведенията на диаметрите (СПД) на индексните лезии. От 53 пациенти без отговор 41 (32,8%) са имали стабилно заболяване, 10 (8,0%) са имали прогресивно заболяване и 2 (1,6%) не са били оценени. Медианата на ОП, включително дългосрочно проследяване за всички 125 пациенти, е била 48,6 месеца. Медианата на ОП, включително дългосрочно проследяване за всички пациенти с ФЛ, е 61,2 месеца.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с иделалисиб във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на зрели В-клетъчни неоплазми (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение на единична доза идедалисиб, пикови плазмени концентрации се наблюдават 2 до 4 часа след дозата, приета с храна, и след 0,5 до 1,5 часа при приложение на гладно.

След приложение на идедалисиб 150 mg два пъти дневно, средните (диапазон)  $C_{max}$  и AUC в стационарно състояние са съответно 1 953 (272; 3 905) ng/ml и 10 439 (2 349; 29 315) ng•h/ml за идедалисиб и 4 039 (669; 10 897) ng/ml и 39 744 (6 002; 119 770) ng•h/ml за GS-563117.

Плазмената експозиция ( $C_{max}$  и AUC) на идедалисиб е приблизително дозопропорционална между 50 mg и 100 mg, и по-малко от дозопропорционална над 100 mg.

### Ефекти на храната

Спрямо приложение на гладно, приложението на лекарствена форма капсула от ранната фаза на разработване на идедалисиб с храна, богата на мазнини, е довело до липса на промяна на  $C_{max}$  и до повишаване с 36% на средната  $AUC_{inf}$ . Идедалисиб може да се прилага без оглед на храненето.

### Разпределение

Идедалисиб се свързва в 93% до 94% с човешките плазмени протеини в клинично наблюдаваните концентрации. Средното съотношение на концентрациите в кръвта и плазмата е приблизително 0,5. Привидният обем на разпределение на идедалисиб (средно) е приблизително 96 l.

### Биотрансформация

Идедалисиб се метаболизира основно чрез алдехид оксидаза и в по-малка степен чрез CYP3A и UGT1A4. Основният и единствен циркулиращ метаболит, GS-563117, е неактивен спрямо P3Kδ.

### Елиминиране

Терминалният елиминационен полуживот на идедалисиб е 8,2 (диапазон: 1,9; 37,2) часа и привидният клирънс на идедалисиб е 14,9 (диапазон: 5,1; 63,8) l/h след перорално приложение на идедалисиб 150 mg два пъти дневно. След единична перорална доза от 150 mg идедалисиб, маркиран с [<sup>14</sup>C], приблизително 78% и 15% се екскретират съответно във фецеса и в урината. Непромененият идедалисиб представлява 23% от общото количество радиоактивно вещество, възстановено в урината след 48 часа и 12% от общото количество радиоактивно вещество, възстановено във фецеса след 144 часа.

### In vitro данни за взаимодействия

*In vitro* данните са показали, че идедалисиб не е инхибитор на метаболизиращите ензими CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A или UGT1A1, или на транспортерите OAT1, OAT3 или OCT2.

GS-563117 не е инхибитор на метаболизиращите ензими CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или UGT1A1, или на транспортерите P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 или OCT2.

### Специални популации

#### Пол и раса

Популационните фармакокинетични анализи показват, че полът и расата не оказват клинично значим ефект върху експозицията на идедалисиб или GS-563117.

### *Старческа възраст*

Популационните фармакокинетични анализи показват, че възрастта не оказва клинично значим ефект върху експозицията на идеалалисиб или GS-563117, включително при пациенти в старческа възраст (65 години и повече), в сравнение с по-млади пациенти.

### *Бъбречно увреждане*

Проведено е проучване за фармакокинетика и безопасност на идеалалисиб при здрави участници и участници с тежко бъбречно увреждане (изчислен CrCl 15 до 29 ml/min). След единична доза от 150 mg не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на идеалалисиб или GS-563117 при пациентите с тежко бъбречно увреждане, в сравнение със здравите участници.

### *Чернодробно увреждане*

Проведено е проучване за фармакокинетика и безопасност на идеалалисиб при здрави участници и пациенти с умерено (Child-Pugh Клас B) или тежко (Child-Pugh Клас C) чернодробно увреждане. След единична доза от 150 mg идеалалисиб AUC (общо, т.е. свързан плюс несвързан) е ~60% по-висока при пациенти с умерено и тежко увреждане, в сравнение със съответстващи контроли. AUC на идеалалисиб (несвързан), коригирана за разлики при свързването с протеините, е с ~80% (1,8 пъти) по-голяма при умерено и с ~152% (2,5 пъти) по-голяма при тежко увреждане, в сравнение със съответните контроли.

### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на идеалалисиб при педиатрични пациенти не е установена (вж. точка 4.2).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### Токсичност при многократно прилагане

Иделалисиб е индуцирал лимфоидно изчерпване в далака, тимуса, лимфните възли и свързаната с червата лимфоидна тъкан. Като цяло В-лимфоцит-зависимите области са били по-засегнати от Т-лимфоцит-зависимите области. При плъхове, идеалалисиб има потенциала да инхибира Т-зависимите антитяло-отговори. Иделалисиб обаче не е инхибирал нормалния отговор на гостоприемника срещу *Staphylococcus aureus* и не е обострил миелосупресивния ефект на циклофосфамид. Не се счита, че идеалалисиб има широка имunosупресивна активност.

Иделалисиб е индуцирал възпалителни промени както при плъхове, така и при кучета. В проучвания с продължителност до 4 седмици при плъхове и кучета е наблюдавана чернодробна некроза при експозиция съответно 7 и 5 пъти по-голяма от тази при хора на базата на AUC. Повишенията на серумните трансминази са корелирали с чернодробна некроза при кучета, но не са наблюдавани при плъхове. Не са наблюдавани чернодробно увреждане или хронични повишения на трансминазите при плъхове или кучета в проучвания с продължителност 13 седмици и повече.

### Генотоксичност

Иделалисиб не е индуцирал мутации при бактериалния тест за обратни мутации (тест на Ames), не е бил кластогенен в *in vitro* тест за хромозомни аберации с използване на човешки лимфоцити от периферна кръв и не е бил генотоксичен в *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

### Канцерогенност

Канцерогенният потенциал на идеалалисиб е оценен в 26-седмично проучване при RasH2 трансгенни мишки и 2-годишно проучване при плъхове. Иделалисиб не е канцерогенен при експозиции до 1,4/7,9 пъти (мъжки/женски индивиди) при мишки в сравнение с експозициите при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, на които е приложена препоръчителната доза от 150 mg два пъти дневно. Наблюдавано е свързано с дозата повишение с ниска честота на туморите от клетки от островите на Langerhans в панкреаса (островноклетъчен тумор) при мъжки плъхове при експозиции до 0,4 пъти в сравнение с експозицията при хора при препоръчителната доза; подобна находка не е наблюдавана при женски плъхове при 0,62 пъти границата на експозиция.

### Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

В проучване за ембриофеталното развитие при плъхове са наблюдавани повишена постимплантационна загуба, малформации (липса на каудални и в някои случаи на сакрални прешлени), вариации в скелета и по-ниско тегло на плода. Малформации са наблюдавани при експозиции над 12 пъти по-големи от експозицията при хора на базата на AUC. Ефектите върху ембрионалнофеталното развитие не са изследвани при втори вид животни.

Дегенерация на семенните каналчета в тестисите е наблюдавана в проучвания с многократно прилагане с продължителност от 2 до 13 седмици при кучета и плъхове, но не и в проучвания с продължителност 26 седмици и повече. В проучване за фертилитета при мъжки плъхове са наблюдавани намаления на теглото на епидидима и тестисите, но не са наблюдавани нежелани реакции по отношение на параметрите на чифтосване или фертилитет, както и не е наблюдавана дегенерация или загуба на сперматогенезата. Фертилитетът при женски плъхове не е бил засегнат.

### Фототоксичност

Оценката на потенциала за фототоксичност при ембрионалната миша фибробластна клетъчна линия BALB/c 3T3 не е била убедителна за идеалисиб, поради цитотоксичност в *in vitro* теста. Основният метаболит, GS-563117, може да повиши фототоксичността, когато клетките са едновременно изложени на ултравиолетова светлина. Съществува потенциален риск идеалисиб, посредством неговия основен метаболит, GS-563117, да причинява фоточувствителност при лекуваните пациенти.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза  
Хидроксипропилцелулоза (E463)  
Кроскармелоза натрий  
Натриев нишестен гликолат  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Поливинилов алкохол (E1203)  
Макрогол 3350 (E1521)  
Титанов диоксид (E171)  
Талк (E553B)  
Железен оксид червен (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова, защитена от деца запушалка, съдържаща 60 филмирани таблетки и полиестерен тампон.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 бутилка.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/938/002

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 18 септември 2014 г.

Дата на последно подновяване: 30 Април 2019 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 8 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие, притежателят на разрешението за употреба трябва да подава ПАДБ за този продукт съгласно изискванията посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ДАНИИ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zydelig 100 mg филмирани таблетки  
иделалисиб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg иделалисиб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сънсет жълто FCF (E110), за допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/938/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Zydelig 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zydelig 100 mg филмирани таблетки  
иделалисиб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg иделалисиб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа сънсет жълто FCF (E110), за допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/938/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ДАНИИ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zydelig 150 mg филмирани таблетки  
иделалисиб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg иделалисиб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/938/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Zydelig 150 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zydelig 150 mg филмирани таблетки  
иделалисиб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg иделалисиб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/938/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Zydelig 100 mg филмирани таблетки иделалисиб (idelalisib)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zydelig и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zydelig
3. Как да приемате Zydelig
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zydelig
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Zydelig и за какво се използва

Zydelig е противораково лекарство, което съдържа активното вещество иделалисиб. То действа като блокира действието на един ензим, който участва в размножаването и преживяването на определени бели кръвни клетки, наречени лимфоцити. Тъй като този ензим се активира прекалено много в определени ракови бели кръвни клетки, чрез неговото блокиране Zydelig убива раковите клетки и намалява техния брой.

Zydelig може да се използва за лечение на две различни ракови заболявания при възрастни:

#### Хронична лимфоцитна левкемия

*Хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)* представлява рак на вид бели кръвни клетки, наречени В-лимфоцити. При това заболяване, лимфоцитите се размножават твърде бързо и живеят твърде дълго, така че твърде много от тях циркулират в кръвта.

При ХЛЛ, лечението със Zydelig се използва в комбинация с друго лекарство (ритуксимаб) при пациенти с определени високорискови фактори или при пациенти, чиито рак се е проявил отново след поне едно предишно лечение.

#### Фоликуларен лимфом

*Фоликуларният лимфом (ФЛ)* представлява рак на вид бели кръвни клетки, наречени В-лимфоцити. При фоликуларен лимфом В-лимфоцитите се размножават твърде бързо и живеят твърде дълго, така че твърде много от тях се намират в лимфните възли. При ФЛ Zydelig се използва самостоятелно при пациенти, чиито рак не се е повлиял от две предишни противоракови лечения.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zydelig

### Не приемайте Zydelig

- ако сте **алергични** към иделалисиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).  
→ **Говорете с Вашия лекар**, ако това се отнася за Вас.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Zydelig. Информирайте Вашия лекар:

- ако имате проблеми с черния дроб
- ако имате някакви други заболявания (особено инфекция или повишена температура)

При пациенти, приемащи Zydelig, са се появили сериозни или смъртоносни инфекции. Докато приемате Zydelig е добре да приемате и допълнително лекарство, предписано от Вашия лекар, за да предотвратите определен вид инфекция. Лекарят ще Ви следи за наличие на инфекция. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако се разболеете (особено ако имате повишена температура, кашлица или затруднено дишане), докато приемате Zydelig.

Информирайте незабавно Вашия лекар, ако Вие или някой друг забележи при Вас: загуба на памет, проблеми с мисленето, затруднено ходене или загуба на зрение, тъй като те могат да се дължат на много рядка, но сериозна мозъчна инфекция, която може да е смъртоносна (прогресираща мултифокална левкоенцефалопатия или ПМЛ).

**Ще трябва да Ви се правят редовни кръвни изследвания** преди и по време на лечение със Zydelig. Целта е да се проверява дали нямате инфекция, дали Вашият черен дроб функционира правилно и дали Вашата кръвна картина е нормална. Ако е необходимо, Вашият лекар може да реши да спре лечението Ви за известно време, преди да започнете лечение отново със същата или по-ниска доза. Вашият лекар може също да реши да прекрати окончателно лечението Ви със Zydelig.

Zydelig може да причини тежка диария. Веднага съобщете на Вашия лекар при първия признак на диария.

Zydelig може да причини възпаление на белите дробове. Веднага информирайте Вашия лекар:

- ако имате нова или влошаваща се кашлица
- ако имате задух или затруднено дишане

Има съобщения за тежки състояния с образуване на мехури по кожата, включително синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), във връзка с лечението с иделалисиб. Спрете да използвате иделалисиб и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, описани в точка 4.

Веднага информирайте Вашия лекар:

- ако имате зачервяване и образуване на мехури по кожата
- ако имате оток и образуване на мехури по лигавицата на устата, гърлото, носа, гениталиите и/или очите

Лабораторните изследвания може да покажат повишение на белите кръвни клетки (наречени “лимфоцити”) в кръвта през първите няколко седмици от лечението. Това се очаква и може да трае няколко месеца. Като цяло това не означава, че ракът на кръвта се влошава. Вашият лекар ще проверява броя кръвни клетки преди или по време на лечението със Zydelig, като в редки случаи може да се наложи да Ви назначи друго лекарство. Говорете с Вашия лекар за значението на резултатите от изследванията.

## Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години, защото то не е проучвано в тази възрастова група.

## Други лекарства и Zydelig

**Zydelig не трябва да се използва с никакви други лекарства, освен ако Вашият лекар не Ви каже, че е безопасно.**

**Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.** Това е изключително важно, тъй като едновременната употреба на повече от едно лекарство може да увеличи или да намали техния ефект.

Приемането на Zydelig с определени лекарства може да попречи на правилното им действие или може да засили някои нежелани реакции. По-специално съобщете на Вашия лекар, ако приемате което и да било от следните:

- **алфузозин**, лекарство, използвано за лечение на увеличена простата
- **дабигатран, варфарин**, лекарства, използвани за разреждане на кръвта
- **амиодарон, бепридил, дизопирамид, лидокаин, хинидин**, лекарства, използвани за лечение на сърдечни проблеми
- **дихидроерготамин, ерготамин**, лекарства, използвани за лечение на мигренозно главоболие
- **цизаприд**, лекарство, използвано за облекчаване на някои стомашни проблеми
- **пимозид**, лекарство, използвано за лечение на психични разстройства
- **мидазолам, триаололам**, когато се приемат през устата, за да Ви помагат да заспите и/или за намаляване на тревожността
- **кветиапин**, лекарство, използвано за лечение на шизофрения, биполярно разстройство и тежко депресивно разстройство
- **амлодипин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин**, лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане и сърдечни проблеми
- **бозентан**, лекарство, използвано за лечение на белодробна артериална хипертония
- **силденафил, тадалафил**, лекарства за лечение на импотентност и белодробна хипертония – белодробно заболяване, което затруднява дишането
- **будезонид, флутиказон**, лекарства, използвани за лечение на сенна хрема и астма, и **салметерол**, използван за лечение на астма
- **рифабутин**, лекарство, използвано за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза
- **итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол**, лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции
- **боцепревир, телапревир**, лекарства, използвани за лечение на инфекция с вируса на хепатит С
- **карбамазепин, S-мефенитоин, фенитоин**, лекарства, използвани за предотвратяване на гърчове
- **рифампицин**, лекарство, използвано за предотвратяване и лечение на туберкулоза и други инфекции
- **жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)**, билково лекарство, което се използва за депресия и тревожност
- **алфенатил, фентанил, метадон, бупренорфин/налоксон**, лекарства, използвани за облекчаване на болка
- **циклоспорин, сиролимус, такролимус**, лекарства, използвани за контролиране на имунния отговор на организма след трансплантация
- **колхицин**, лекарство, използвано за лечение на подагра
- **тразодон**, лекарство, използвано за лечение на депресия

- **буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, золпидем**, лекарства, използвани за лечение на нарушения на нервната система
- **дазатиниб, нилотиниб, паклитаксел, винбластин, винкристин**, лекарства, използвани за лечение на рак
- **перорални или имплантирани хормонални контрацептиви**, използвани за предпазване от бременност
- **кларитромицин, телитромицин**, лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции
- **аторвастатин, ловастатин, симвастатин**, лекарства, използвани за понижаване на холестерола

Zydelig може да се предписва в комбинация с други лекарства за лечение на ХЛЛ. Много е важно да прочетете и листовките, които се предоставят с тези лекарства.

Попитайте Вашия лекар, ако имате въпроси за което и да било от Вашите лекарства.

### **Бременност и кърмене**

- **Zydelig не трябва да се използва по време на бременност.** Няма информация за безопасността на това лекарство при бременни жени.
- **Използвайте надежден метод за контрацепция**, за да избегнете забременяване, докато се лекувате със Zydelig, както и в продължение на 1 месец след последната доза от лечението Ви.
- **Zydelig може да намали ефективността на контрацептивните таблетки и имплантираните хормонални контрацептиви.** Трябва да използвате и бариерен метод за контрацепция, като презервативи или спирала, докато се лекувате със Zydelig, както и в продължение на 1 месец след последната доза от лечението Ви.
- **Незабавно съобщете на Вашия лекар, ако забременеете.**

**Не трябва да кърмите, когато приемате Zydelig.** Ако в момента кърмите, говорете с Вашия лекар, преди да започнете лечение. Не е известно дали активното вещество в Zydelig преминава в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

Малко вероятно е Zydelig да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

### **Zydelig съдържа сънсет жълто FCF (E110)**

Съобщете на Вашия лекар, ако имате алергия към сънсет жълто FCF (E110). Zydelig съдържа сънсет жълто FCF, което може да причини алергични реакции.

## **3. Как да приемате Zydelig**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

**Препоръчителната доза** е 150 mg през устата, два пъти дневно. Вашият лекар обаче може да намали тази доза до 100 mg два пъти дневно, ако сте получили определени нежелани реакции.

Zydelig може да се приема със или без храна.

**Поглъщайте таблетката цяла.** Недейте да дъвчете или разчупвате таблетката. Кажете на Вашия лекар, ако имате затруднения с гълтането на таблетките.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Zydelig**

Ако случайно приемете повече от необходимата доза Zydelig, може да има по-висок риск за нежелани реакции към това лекарство (вж. точка 4, *Възможни нежелани реакции*).

Незабавно се свържете с Вашия лекар или най-близкото спешно отделение за съвет. Носете бутилката и тази листовка с Вас, така че да можете лесно да опишете какво сте приели.

### **Ако сте пропуснали да приемете Zydelig**

Внимавайте да не пропускате доза Zydelig. Ако сте пропуснали да приемете доза с по-малко от 6 часа закъснение, веднага вземете пропуснатата доза. Вземете следващата си доза както обикновено. Ако сте пропуснали да приемете доза с повече от 6 часа закъснение, изчакайте и вземете следващата доза в обичайното за Вас време.

### **Не спирайте приема на Zydelig**

Не спирайте приема на това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го спрете.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни.**

**СПРЕТЕ приема на Zydelig и веднага потърсете медицинска помощ, ако получите някое от следните:**

- червеникави петна по тялото, малки окръглени промени в цвета на кожата, често с централно разположени мехури, лющене на кожата, язви на устата, гърлото, носа, гениталиите и очите. Тези тежки кожни обриви могат да бъдат предшествани от повишена температура и грипopodobни симптоми (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза).
- обрив, засягащ обширни участъци от тялото, висока телесна температура и увеличени лимфни възли (синдром на лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS синдром]).

### **Други нежелани реакции**

#### **Много чести нежелани реакции**

*(могат да засегнат повече от 1 на 10 души)*

- диария/възпаление на дебелото черво
- обрив
- промени в броя бели кръвни клетки
- инфекции
- повишена температура

*Кръвните изследвания може да покажат също:*

- увеличени нива на чернодробни ензими



### **Чести нежелани реакции**

(могат да засегнат до 1 на 10 души)

- възпаление на белите дробове
- чернодробно увреждане

*Кръвните изследвания може да покажат също:*

- увеличени нива на масти в кръвта

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Zydelig**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Zydelig**

- **Активното вещество е:** идедалисиб. Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg идедалисиб.
- **Другите съставки са:**  
*Ядро на таблетката:*  
Микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза (E463), кроскармелоза натрий, натриев нишестен гликолат, магнезиев стеарат.  
  
*Филмово покритие:*  
Поливинилов алкохол (E1203), макрогол 3350 (E1521), титанов диоксид (E171), талк (E553B), сънсет жълто FCF (E110) (вижте точка 2, *Какво трябва да знаете, преди да приемете Zydelig*).

### **Как изглежда Zydelig и какво съдържа опаковката**

Филмираните таблетки са оранжеви, с овална форма, с вдлъбнато релефно означение “GSI” от едната страна и “100” от другата страна.

На пазара се предлага следната опаковка: картонена опаковка, съдържаща 1 пластмасова бутилка с 60 филмирани таблетки.

**Притежател на разрешението за употреба**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за пациента

### Zydelig 150 mg филмирани таблетки иделалисиб (idelalisib)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zydelig и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zydelig
3. Как да приемате Zydelig
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zydelig
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Zydelig и за какво се използва

Zydelig е противораково лекарство, което съдържа активното вещество иделалисиб. То действа, като блокира действието на един ензим, който участва в размножаването и преживяването на определени бели кръвни клетки, наречени лимфоцити. Тъй като този ензим се активира прекалено много в определени ракови бели кръвни клетки, чрез неговото блокиране Zydelig убива раковите клетки и намалява техния брой.

Zydelig може да се използва за лечение на две различни ракови заболявания при възрастни:

#### Хронична лимфоцитна левкемия

*Хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)* представлява рак на вид бели кръвни клетки, наречени В-лимфоцити. При това заболяване, лимфоцитите се размножават твърде бързо и живеят твърде дълго, така че твърде много от тях циркулират в кръвта.

При ХЛЛ, лечението със Zydelig се използва в комбинация с друго лекарство (ритуксимаб) при пациенти, свисокорискови фактори или при пациенти, чиито рак се е проявил отново след поне едно предишно лечение.

#### Фоликуларен лимфом

*Фоликуларният лимфом (ФЛ)* представлява рак на вид бели кръвни клетки, наречени В-лимфоцити. При фоликуларен лимфом В-лимфоцитите се размножават твърде бързо и живеят твърде дълго, така че твърде много от тях се намират в лимфните възли. При ФЛ Zydelig се използва самостоятелно при пациенти, чиито рак не се е повлиял от две предишни противоракови лечения.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zydelig

### Не приемайте Zydelig

- ако сте **алергични** към иделалисиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).  
→ **Говорете с Вашия лекар**, ако това се отнася за Вас.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Zydelig. Информирайте Вашия лекар:

- ако имате проблеми с черния дроб
- ако имате някакви други заболявания (особено инфекция или повишена температура)

При пациенти, приемащи Zydelig, са се появили сериозни или смъртоносни инфекции. Докато приемате Zydelig е добре да приемате и допълнително лекарство, предписано от Вашия лекар, за да предотвратите определен вид инфекция. Лекарят ще Ви следи за наличие на инфекция. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако се разболеете (особено ако имате повишена температура, кашлица или затруднено дишане), докато приемате Zydelig.

Информирайте незабавно Вашия лекар, ако Вие или някой друг забележи при Вас: загуба на памет, проблеми с мисленето, затруднено ходене или загуба на зрение, тъй като те могат да се дължат на много рядка, но сериозна мозъчна инфекция, която може да е смъртоносна (прогресираща мултифокална левкоенцефалопатия или ПМЛ).

**Ще трябва да Ви се правят редовни кръвни изследвания** преди и по време на лечение със Zydelig. Целта е да се проверява дали нямате инфекция, дали Вашият черен дроб функционира правилно и дали Вашата кръвна картина е нормална. Ако е необходимо, Вашият лекар може да реши да спре лечението Ви за известно време, преди да започнете лечение отново със същата или по-ниска доза. Вашият лекар може също да реши да прекрати окончателно лечението Ви със Zydelig.

Zydelig може да причини тежка диария. Веднага съобщете на Вашия лекар при първия признак на диария.

Zydelig може да причини възпаление на белите дробове. Веднага информирайте Вашия лекар:

- ако имате нова или влошаваща се кашлица
- ако имате задух или затруднено дишане

Има съобщения за тежки състояния с образуване на мехури по кожата, включително синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), във връзка с лечението с иделалисиб. Спрете да използвате иделалисиб и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, описани в точка 4.

Веднага информирайте Вашия лекар:

- ако имате зачервяване и образуване на мехури по кожата
- ако имате оток и образуване на мехури по лигавицата на устата, гърлото, носа, гениталиите и/или очите

Лабораторните изследвания може да покажат повишение на белите кръвни клетки (наречени "лимфоцити") в кръвта през първите няколко седмици от лечението. Това се очаква и може да трае няколко месеца. Като цяло, това не означава, че ракът на кръвта се влошава. Вашият лекар ще проверява броя кръвни клетки преди или по време на лечението със Zydelig, като в редки случаи може да се наложи да Ви назначи друго лекарство. Говорете с Вашия лекар за значението на резултатите от изследванията.

## Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години, защото то не е проучвано в тази възрастова група.

## Други лекарства и Zydelig

**Zydelig не трябва да се използва с никакви други лекарства, освен ако Вашият лекар не Ви каже, че е безопасно.**

**Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.** Това е изключително важно, тъй като едновременната употреба на повече от едно лекарство може да увеличи или да намали техния ефект.

Приемането на Zydelig с определени лекарства може да попречи на правилното им действие или може да засили някои нежелани реакции. По-специално, съобщете на Вашия лекар, ако приемате което и да било от следните:

- **алфузозин**, лекарство, използвано за лечение на увеличена простата
- **дабигатран, варфарин**, лекарства, използвани за разреждане на кръвта
- **амиодарон, бепридил, дизопирамид, лидокаин, хинидин**, лекарства, използвани за лечение на сърдечни проблеми
- **дихидроерготамин, ерготамин**, лекарства, използвани за лечение на мигренозно главоболие
- **цизаприд**, лекарство, използвано за облекчаване на някои стомашни проблеми
- **пимозид**, лекарство, използвано за лечение на психични разстройства
- **мидазолам, триаололам**, когато се приемат през устата, за да Ви помагат да заспите и/или за намаляване на тревожността
- **кветиапин**, лекарство, използвано за лечение на шизофрения, биполярно разстройство и тежко депресивно разстройство
- **амлодипин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин**, лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане и сърдечни проблеми
- **бозентан**, лекарство, използвано за лечение на белодробна артериална хипертония
- **силденафил, тадалафил**, лекарства за лечение на импотентност и белодробна хипертония – белодробно заболяване, което затруднява дишането
- **будезонид, флутиказон**, лекарства, използвани за лечение на сенна хрема и астма, и **салметерол**, използван за лечение на астма
- **рифабутин**, лекарство, използвано за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза
- **итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол**, лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции
- **боцепрепир, телапрепир**, лекарства, използвани за лечение на инфекция с вируса на хепатит С
- **карбамазепин, S-мефенитоин, фенитоин**, лекарства, използвани за предотвратяване на гърчове
- **рифампицин**, лекарство, използвано за предотвратяване и лечение на туберкулоза и други инфекции
- **жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)**, билково лекарство, което се използва за депресия и тревожност
- **алфенатил, фентанил, метадон, бупренорфин/налоксон**, лекарства, използвани за облекчаване на болка
- **циклоспорин, сиролимус, такролимус**, лекарства, използвани за контролиране на имунния отговор на организма след трансплантация
- **колхицин**, лекарство, използвано за лечение на подагра
- **тразодон**, лекарство, използвано за лечение на депресия

- **буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, золпидем**, лекарства, използвани за лечение на нарушения на нервната система
- **дазатиниб, нилотиниб, паклитаксел, винбластин, винкристин**, лекарства, използвани за лечение на рак
- **перорални или имплантирани хормонални контрацептиви**, използвани за предпазване от бременност
- **кларитромицин, телитромицин**, лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции
- **аторвастатин, ловастатин, симвастатин**, лекарства, използвани за понижаване на холестерола

Zydelig може да се предписва в комбинация с други лекарства за лечение на ХЛЛ. Много е важно да прочетете и листовките, които се предоставят с тези лекарства.

Попитайте Вашия лекар, ако имате въпроси за което и да било от Вашите лекарства.

### **Бременност и кърмене**

- **Zydelig не трябва да се използва по време на бременност.** Няма информация за безопасността на това лекарство при бременни жени.
- **Използвайте надежден метод за контрацепция**, за да избегнете забременяване, докато се лекувате със Zydelig, както и в продължение на 1 месец след последната доза от лечението Ви.
- **Zydelig може да намали ефективността на контрацептивните таблетки и имплантираните хормонални контрацептиви.** Трябва да използвате и бариерен метод за контрацепция, като презервативи или спирала, докато се лекувате със Zydelig, както и в продължение на 1 месец след последната доза от лечението Ви.
- **Незабавно съобщете на Вашия лекар, ако забременеете.**

**Не трябва да кърмите, когато приемате Zydelig.** Ако в момента кърмите, говорете с Вашия лекар, преди да започнете лечение. Не е известно дали активното вещество в Zydelig преминава в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

Малко вероятно е Zydelig да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

## **3. Как да приемате Zydelig**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

**Препоръчителната доза** е 150 mg през устата, два пъти дневно. Вашият лекар обаче може да намали тази доза до 100 mg два пъти дневно, ако сте получили определени нежелани реакции.

Zydelig може да се приема със или без храна.

**Поглъщайте таблетката цяла.** Недейте да дъвчете или разчупвате таблетката. Кажете на Вашия лекар, ако имате затруднения с гълтането на таблетките.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Zydelig**

Ако случайно приемете повече от необходимата доза Zydelig, може да има по-висок риск за нежелани реакции към това лекарство (вж. точка 4, *Възможни нежелани реакции*).

Незабавно се свържете с Вашия лекар или най-близкото спешно отделение за съвет. Носете бутилката и тази листовка с Вас, така че да можете лесно да опишете какво сте приели.

### **Ако сте пропуснали да приемете Zydelig**

Внимавайте да не пропускате доза Zydelig. Ако сте пропуснали да приемете доза с по-малко от 6 часа закъснение, веднага вземете пропуснатата доза. Вземете следващата си доза както обикновено. Ако сте пропуснали да приемете доза с повече от 6 часа закъснение, изчакайте и вземете следващата доза в обичайното за Вас време.

### **Не спирайте приема на Zydelig**

Не спирайте приема на това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го спрете.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни.**

**СПРЕТЕ приема на Zydelig и веднага потърсете медицинска помощ, ако получите някое от следните:**

- червеникави петна по тялото, малки окръглени промени в цвета на кожата, често с централно разположени мехури, лющене на кожата, язви на устата, гърлото, носа, гениталиите и очите. Тези тежки кожни обриви могат да бъдат предшествани от повишена температура и грипopodobни симптоми (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза).
- обрив, засягащ обширни участъци от тялото, висока телесна температура и увеличени лимфни възли (синдром на лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS синдром]).

### **Други нежелани реакции**

#### **Много чести нежелани реакции**

*(могат да засегнат повече от 1 на 10 души)*

- диария/възпаление на дебелото черво
- обрив
- промени в броя бели кръвни клетки
- инфекции
- повишена температура

*Кръвните изследвания може да покажат също:*

- увеличени нива на чернодробни ензими

#### **Чести нежелани реакции**

*(могат да засегнат до 1 на 10 души)*

- възпаление на белите дробове
- чернодробно увреждане

*Кръвните изследвания може да покажат също:*

- увеличени нива на масти в кръвта



## Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Zydelig

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Zydelig

- **Активното вещество е:** идедалисиб. Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg идедалисиб.
- **Другите съставки са:**  
*Ядро на таблетката:*  
Микрокристална целулоза, хидроксипропил целулоза (E463), кроскармелоза натрий, натриев нишестен гликолат, магнезиев стеарат.  
  
*Филмово покритие:*  
Поливинилов алкохол (E1203), макрогол 3350 (E1521), титанов диоксид (E171), талк (E553B), железен оксид червен (E172).

### Как изглежда Zydelig и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са розови, с овална форма, с вдлъбнато релефно означение “GSI” от едната страна и “150” от другата страна.

На пазара се предлага следната опаковка: картонена опаковка, съдържаща 1 пластмасова бутилка с 60 филмирани таблетки.

### Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

## **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

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

### **Hrvatska**

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

### **Ireland**

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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

### **Polska**

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

### **Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

### **România**

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

### **Slovenija**

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

**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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.