

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zydelig 100 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje idelalisibum 100 mg.

Pomocná látka/pomocné látky se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 0,1 mg oranžové žluti (E 110) (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Oranžová, oválná, potahovaná tableta o rozměrech 9,7 mm krát 6,0 mm, s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zydelig je indikován v kombinaci s monoklonální protilátkou anti-CD20 (rituximabem nebo ofatumumabem) k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfatickou leukémií (CLL):

- kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu (viz bod 4.4) nebo
- jako léčba první linie při výskytu delece 17p nebo mutace *TP53* u pacientů, u nichž není vhodná žádná jiná léčba (viz bod 4.4).

Přípravek Zydelig je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s folikulárním lymfomem (FL), který je refrakterní na dvě předchozí linie léčby (viz bod 4.4).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Zydelig má provádět lékař se zkušenostmi s protinádorovou léčbou.

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku Zydelig je 150 mg perorálně, dvakrát denně. V léčbě je třeba pokračovat až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Zydelig a uplynulo méně než 6 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, pacient má užít vynechanou dávku co nejdříve a vrátit se k obvyklému rozvrhu dávkování. Jestliže pacient vynechá dávku a uplynulo více než 6 hodin, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale jednoduše se vrátit k obvyklému rozvrhu dávkování.

#### Úpravy dávkování

##### *Zvýšení hladin jaterních aminotransferáz*

V případě, že se objeví zvýšení hladin aminotransferáz 3. nebo 4. stupně (alaninaminotransferáza [ALT]/aspartátaminotransferáza [AST] o > 5 x horní hranice normální hladiny [ULN, *Upper Limit of*

Normal]), musí se léčba přípravkem Zydelig přerušit. Jakmile se hodnoty vrátí na 1. stupeň nebo nižší (ALT/AST  $\leq 3 \times$  ULN), může se léčba obnovit v dávce 100 mg dvakrát denně.

Pokud se příhoda nezopakuje, může ošetřující lékař podle svého uvážení znovu zvýšit dávku na 150 mg dvakrát denně.

Jestliže se příhoda zopakuje, musí se léčba přípravkem Zydelig přerušit až do návratu hodnot 1. stupně nebo nižšího, a poté může ošetřující lékař podle svého uvážení začít znovu podávat dávku 100 mg dvakrát denně (viz body 4.4 a 4.8).

#### *Průjem/kolitida*

V případě, že se objeví průjem/kolitida 3. nebo 4. stupně, musí se léčba přípravkem Zydelig přerušit. Jakmile se průjem/kolitida upraví na 1. stupeň nebo nižší, může se léčba obnovit v dávce 100 mg dvakrát denně. Pokud se průjem/kolitida nevrátí, může ošetřující lékař podle svého uvážení znovu zvýšit dávku na 150 mg dvakrát denně (viz bod 4.8).

#### *Pneumonitida*

V případě, že se předpokládá výskyt pneumonitidy, musí se léčba přípravkem Zydelig přerušit. Jakmile pneumonitida ustoupí a pokud je vhodná opakovaná léčba, může se zvážít obnovení léčby v dávce 100 mg dvakrát denně. Léčba přípravkem Zydelig musí být trvale ukončena v případě středně těžké či těžké pneumonitidy nebo organizující se pneumonie (viz body 4.4 a 4.8).

#### *Vyrážka*

V případě, že se objeví vyrážka 3. nebo 4. stupně, musí se léčba přípravkem Zydelig přerušit. Jakmile se vyrážka upraví na 1. stupeň nebo nižší, může se léčba obnovit v dávce 100 mg dvakrát denně. Pokud se vyrážka nevrátí, může ošetřující lékař podle svého uvážení znovu zvýšit dávku na 150 mg dvakrát denně (viz bod 4.8).

#### *Neutropenie*

Léčba přípravkem Zydelig musí být přerušena u pacientů s absolutním počtem neutrofilů (ANC) nižším než  $500/\text{mm}^3$ . ANC musí být monitorován minimálně jednou týdně, dokud není ANC  $\geq 500/\text{mm}^3$ , poté může být léčba znovu zahájena dávkou 100 mg dvakrát denně (viz bod 4.4).

ANC 1 000 až < 1 500/mm <sup>3</sup>	ANC 500 až < 1 000/mm <sup>3</sup>	ANC < 500/mm <sup>3</sup>
Udržujte dávkování přípravku Zydelig.	Udržujte dávkování přípravku Zydelig.  Monitorujte ANC minimálně jednou týdně.	Přerušte podávání přípravku Zydelig.  Monitorujte ANC minimálně jednou týdně, dokud ANC není $\geq 500/\text{mm}^3$ a poté můžete znovu zahájit podávání přípravku Zydelig v dávce 100 mg dvakrát denně.

#### Zvláštní populace pacientů

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů (ve věku  $\geq 65$  let) není nutná specifická úprava dávkování (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není při zahájení léčby přípravkem Zydelig nutná úprava dávkování, doporučuje se však intenzivnější sledování nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 5.2).

Údaje pro doporučení dávky u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou dostatečné. Proto se doporučuje zvýšená opatrnost a intenzivnější sledování nežádoucích účinků při podávání přípravku Zydelig u této populace (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Zydelig u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek Zydelig je určen k perorálnímu podání. Pacienty je třeba poučit, aby tablety polykali celé. Potahované tablety se nesmí rozkousnout ani rozdrtit. Potahované tablety se mohou užívat spolu s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Závažné infekce

Léčba přípravkem Zydelig se nesmí zahájit, pokud má pacient známky jakékoliv systémové bakteriální, mykotické nebo virové infekce.

Při podávání idelalisibu se vyskytly závažné a fatální infekce, včetně oportunních infekcí, jako je pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii* (PJP) a infekce cytomegalovirem (CMV). Proto musí být všem pacientům během léčby a po dobu 2 až 6 měsíců po ukončení léčby idelalisibem podávána profylaxe PJP. Doba trvání profylaxe po ukončení léčby má být založena na klinickém úsudku; u pacienta mají být zváženy rizikové faktory, jako je souběžná léčba kortikosteroidy a déletrvající neutropenie (viz bod 4.8).

U pacientů mají být v průběhu léčby monitorovány známky a symptomy respirační infekce. Pacienty je třeba poučit, aby ihned nahlásili nové respirační příznaky.

U pacientů s pozitivními sérologickými výsledky CMV na počátku léčby idelalisibem nebo s jinou prokázanou infekcí CMV v anamnéze se doporučuje pravidelné klinické a laboratorní sledování infekce CMV. Pacienty s virémií CMV bez souvisejících klinických známek infekce CMV je třeba pečlivě sledovat. U pacientů s prokázanou virémií CMV a klinickými známkami infekce CMV je třeba zvážit přerušování léčby idelalisibem až do odeznění infekce. Jestliže přínosy opětovného zahájení léčby idelalisibem převažují nad riziky, má se zvážit podávání preventivní léčby infekce CMV.

Po užití idelalisibu v kontextu předchozích nebo souběžných imunosupresivních terapií, které byly spojovány s progresivní multifokální leukoencefalopatií (PML), byly hlášeny případy PML. Lékaři by měli zvážit PML v diferenciální diagnóze u pacientů s novými či zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo symptomy. Pokud existuje podezření na PML, pak mají být provedena vhodná diagnostická vyšetření a léčba má být pozastavena, dokud nebude PML vyloučena. V případě jakýchkoliv pochybností je nutné zvážit doporučení na vyšetření u neurologa a vhodná diagnostická opatření pro PML včetně MRI skenů s kontrastní látkou, testování mozkomíšního moku (CSF) na virovou JC DNA a opakovaná neurologická vyšetření.

#### Neutropenie

U pacientů léčených idelalisibem docházelo ve spojení s léčbou k neutropenii stupně 3 nebo 4, včetně febrilní neutropenie. Po dobu prvních 6 měsíců léčby idelalisibem je třeba monitorovat krevní obraz u všech pacientů minimálně každé 2 týdny a u pacientů s ANC nižším než  $1\,000/\text{mm}^3$  minimálně jednou týdně (viz bod 4.2).

### Hepatotoxicita

V klinických studiích s idelalisibem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT a AST 3. a 4. stupně (> 5 x ULN). Bylo také hlášeno hepatocelulární poškození včetně selhání jater. Zvýšení jaterních transamináz bylo obecně pozorováno během prvních 12 týdnů léčby a bylo po přerušení podávání přípravku reverzibilní (viz bod 4.2). U pacientů, u nichž bylo podávání idelalisibu znovu zahájeno v nižší dávce, došlo ve 26 % k opakovanému zvýšení ALT/AST. V případě zvýšení ALT/AST 3. nebo 4. stupně musí být léčba přípravkem Zydelig vysazena a je nutno monitorovat jaterní funkce. Jakmile se hodnoty vrátí na stupeň 1 nebo nižší (ALT/AST ≤ 3 x ULN), léčba má být obnovena v nižší dávce.

Po dobu prvních 3 měsíců léčby je nutné u všech pacientů každé 2 týdny sledovat hladiny ALT, AST a celkového bilirubinu, poté se mají tyto hodnoty sledovat podle klinické indikace. Pokud se zjistí zvýšení hladin ALT a/nebo AST 2. stupně nebo více, je u pacientů nutné monitorovat hladiny ALT, AST a celkového bilirubinu každý týden až do poklesu hodnot na 1. stupeň nebo nižší.

### Průjem/kolitida

Případy těžké kolitidy související s lékem se vyskytovaly relativně pozdě (v řádu měsíců) po zahájení léčby, někdy s rychlým zhoršením, ustoupily však do několika týdnů po přerušení podávání léku a dodatečné symptomatické léčbě (např. protizánětlivá léčiva, jako je enterálně podávaný budesonid).

K dispozici je velmi málo zkušeností s léčbou pacientů s anamnézou zánětlivého střevního onemocnění.

### Pneumonitida a organizující se pneumonie

U idelalisibu byly hlášeny případy pneumonitidy a organizující se pneumonie (některé s fatálním následkem). U pacientů, u nichž se objeví závažné plicní příhody, má být idelalisib vysazen a pacient má být vyšetřen pro zjištění etiologie. Pokud je stanovena diagnóza středně těžké či těžké pneumonitidy nebo organizující se pneumonie, musí být zahájena vhodná léčba a idelalisib musí být trvale vysazen.

### Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza

Případy Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) s fatálními následky byly hlášeny tehdy, když byl idelalisib podáván společně s jinými léčivými přípravky spojovanými s těmito syndromy. Pokud je podezření na SJS nebo TEN, je třeba léčbu idelalisibem okamžitě přerušit a pacienta vhodně léčit.

### Induktory CYP3A

Při současném podávání s induktory CYP3A, jako jsou rifampicin, fenytoin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) nebo karbamazepin, se expozice idelalisibu může snížit. Jelikož snížení plazmatické koncentrace idelalisibu může vést ke snížené účinnosti přípravku, je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Zydelig se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A (viz bod 4.5).

### Substráty CYP3A

Primární metabolit idelalisibu, GS-563117, je silný inhibitor CYP3A4. Idelalisib má proto potenciál vzájemně působit s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány CYP3A, což může vést ke zvýšeným sérovým koncentracím dalšího přípravku (viz bod 4.5). Při podávání idelalisibu současně s jinými léčivými přípravky je třeba postupovat podle doporučení ohledně jejich současného podávání s inhibitory CYP3A4 uvedených v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) těchto přípravků. Je třeba se vyhnout současné léčbě idelalisibem se substráty CYP3A způsobující závažné a/nebo život ohrožující nežádoucí účinky (např. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimoqid, chinidin, ergotamin, dihydroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam), a pokud je to možné, je třeba použít alternativní léčivé přípravky, které jsou méně citlivé na inhibici CYP3A4.

### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje intenzivnější sledování nežádoucích účinků, protože se u této populace očekává zvýšená expozice, a to zvláště u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Do klinických studií s idelalisibem nebyli zařazeni žádní pacienti s těžkou poruchou funkce jater. Při podávání přípravku Zydelig u této populace se doporučuje zvýšená opatrnost.

#### Chronická hepatitida

Idelalisib nebyl studován u pacientů s chronickou aktivní hepatitidou, včetně virové hepatitidy. Při podávání přípravku Zydelig pacientům s aktivní hepatitidou je třeba postupovat opatrně.

#### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby idelalisibem a ještě 1 měsíc po ukončení terapie používat vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Ženy užívající hormonální antikoncepci mají navíc používat bariérovou metodu jako druhou formu antikoncepce, protože v současné době není známo, jestli idelalisib snižuje účinnost hormonální antikoncepce.

#### Pomocné látky

Přípravek Zydelig obsahuje azobarvivo oranžovou žlut' (E 110), které může způsobovat alergické reakce.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Idelalisib je primárně metabolizován aldehydoxidázou a v menší míře CYP3A a glukuronidací (UGT1A4). Jeho primárním metabolitem je farmakologicky neaktivní GS-563117. Idelalisib a GS-563117 jsou substráty P-gp a BCRP.

#### Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetické vlastnosti idelalisibu

##### *Induktory CYP3A*

Klinická studie lékových interakcí zjistila, že současné podání jedné dávky 150 mg idelalisibu s rifampicinem (silný induktor CYP3A) vedlo k ~75% snížení hodnoty  $AUC_{inf}$  idelalisibu. Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Zydelig se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A, jako jsou rifampicin, fenytoin, třezalka tečkovaná nebo karbamazepin, jelikož to může vést ke snížené účinnosti přípravku (viz bod 4.4).

##### *Inhibitory CYP3A/P-gp*

Klinická studie lékových interakcí zjistila, že současné podání jedné dávky 400 mg idelalisibu s ketokonazolem (silný inhibitor CYP3A, P-gp a BCRP) v dávce 400 mg jednou denně vedlo k 26% zvýšení hodnoty  $C_{max}$  a 79% zvýšení hodnoty  $AUC_{inf}$  idelalisibu. Při současném podávání idelalisibu s inhibitory CYP3A/P-gp se počáteční úprava dávkování idelalisibu nepovažuje za nutnou, doporučuje se však intenzivnější sledování nežádoucích účinků.

#### Vliv idelalisibu na farmakokinetické vlastnosti jiných léčivých přípravků

##### *Substráty CYP3A*

Primární metabolit idelalisibu, GS-563117, je silný inhibitor CYP3A. Klinická studie lékových interakcí zjistila, že současné podávání idelalisibu s midazolamem (citlivý substrát CYP3A) vedlo k ~140% zvýšení hodnoty  $C_{max}$  a ~440% zvýšení hodnoty  $AUC_{inf}$  midazolamu v důsledku inhibice CYP3A způsobené GS-563117. Současné podávání idelalisibu se substráty CYP3A může zvyšovat jejich systémové expozice a zvyšovat nebo prodlužovat jejich terapeutickou aktivitu a nežádoucí účinky. *In vitro* byla inhibice CYP3A4 ireverzibilní a proto se návrat k normální enzymatické aktivitě očekává až za několik dnů po ukončení podávání idelalisibu.

Možné interakce mezi idelalisibem a současně podávanými léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A, jsou uvedeny v tabulce 1 (zvýšení je uvedeno jako „↑“). Tento seznam není vyčerpávající a slouží pouze jako návod. Obecně je třeba postupovat podle doporučení ohledně jejich současného podávání s inhibitory CYP3A4 uvedených v SmPC těchto přípravků (viz bod 4.4).

**Tabulka 1: Interakce mezi idelalisibem a dalšími léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A**

Léčivý přípravek	Očekávaný účinek idelalisibu na hladiny léčivého přípravku	Klinické doporučení týkající se současného podávání s idelalisibem
<b>ANTAGONISTÉ ALFA-1 ADRENORECEPTORŮ</b>		
Alfuzosin	↑ koncentrace v séru	Idelalisib se nemá podávat současně s alfuzosinem.
<b>ANALGETIKA</b>		
Fentanyl, alfentanil, metadon, buprenorfin/naloxon	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se pečlivé sledování nežádoucích účinků (např. respirační útlum, sedace).
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
Amiodaron, chinidin	↑ koncentrace v séru	Idelalisib se nemá podávat současně s amiodaronem ani chinidinem.
Bepidil, disopyramid, lidokain	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se klinické sledování.
<b>CYTOSTATIKA</b>		
Inhibitory tyrosinkinázy, jako je dasatinib a nilotinib, také vinkristin a vinblastin	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se pečlivé sledování snášenlivosti těchto cytostatik.
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>		
Warfarin	↑ koncentrace v séru	Při současném podávání a po ukončení léčby idelalisibem se doporučuje sledování hodnot mezinárodního normalizovaného poměru (INR)
<b>ANTI KONVULZIVA</b>		
Karbamazepin	↑ koncentrace v séru	Je třeba sledovat hladiny antikonvulziv.
<b>ANTIDEPRESIVA</b>		
Trazodon	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se pečlivá titrace dávky antidepresiv a sledování antidepresivní odpovědi.
<b>LÉKY PROTI DNĚ</b>		
Kolchicin	↑ koncentrace v séru	Může být nutné snížení dávky kolchicinu. Idelalisib se nemá podávat současně s kolchicinem pacientům s poruchou funkce ledvin nebo jater.
<b>ANTIHYPERTENZIVA</b>		
Amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nikardipin	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se klinické sledování terapeutického účinku a nežádoucích účinků.
<b>ANTIINFECTIVA</b>		
<b>Antimykotika</b>		
Ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se klinické sledování.
<b>Antimykobakteriální látky</b>		
Rifabutin	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se zvýšené sledování nežádoucích účinků souvisejících s rifabutinem, včetně neutropenie a uveitidy.
<b>Inhibitory HCV proteázy</b>		
Boceprevir, telaprevir	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se klinické sledování.

<b>Léčivý přípravek</b>	<b>Očekávaný účinek idelalisibu na hladiny léčivého přípravku</b>	<b>Klinické doporučení týkající se současného podávání s idelalisibem</b>
<b>Makrolidová antibiotika</b>		
Klarithromycin, telithromycin	↑ koncentrace v séru	U pacientů s normální funkcí ledvin nebo lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CrCl] 60-90 ml/min) není nutná žádná úprava dávky klarithromycinu. U pacientů s CrCl < 90 ml/min se doporučuje klinické sledování. U pacientů s CrCl < 60 ml/min je třeba zvážit použití alternativního antibakteriálního přípravku.  U telithromycinu se doporučuje klinické sledování.
<b>ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA</b>		
Kvetiapin, pimozid	↑ koncentrace v séru	Idelalisib se nemá podávat současně s kvetiapinem ani pimozidem.  Mohou se zvážit alternativní léčivé přípravky, jako je olanzapin.
<b>ANTAGONISTÉ ENDOTELINOVÝCH RECEPTORŮ</b>		
Bosentan	↑ koncentrace v séru	Je třeba postupovat opatrně a pacienti je třeba pečlivě sledovat s ohledem na toxicitu související s bosentanem.
<b>ERGOTAMINOVÉ ALKALOIDY</b>		
Ergotamin, dihydroergotamin	↑ koncentrace v séru	Idelalisib se nemá podávat současně s ergotaminem ani dihydroergotaminem.
<b>PROKINETIKA</b>		
Cisaprid	↑ koncentrace v séru	Idelalisib se nemá podávat současně s cisapridem.
<b>GLUKOKORTIKOIDY</b>		
Inhalační/nazální kortikosteroidy: budesonid, flutikason	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se klinické sledování.
Perorální budesonid	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se klinické sledování ohledně zvýšených známek/příznaků účinků kortikosteroidů.
<b>INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY</b>		
Lovastatin, simvastatin	↑ koncentrace v séru	Idelalisib se nemá podávat současně s lovastatinem ani simvastatinem.
Atorvastatin	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se klinické sledování a může se zvážit nižší počáteční dávka atorvastatinu. Může být rovněž zvážen přechod na pravastatin, rosuvastatin nebo pitavastatin.
<b>IMUNOSUPRESIVA</b>		
Cyklosporin, sirolimus, takrolimus	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se terapeutické sledování.



Léčivý přípravek	Očekávaný účinek idelalisibu na hladiny léčivého přípravku	Klinické doporučení týkající se současného podávání s idelalisibem
<b>INHALAČNÍ BETA-AGONISTÉ</b>		
Salmeterol	↑ koncentrace v séru	Současné podávání salmeterolu a idelalisibu se nedoporučuje. Kombinace může vést ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních nežádoucích účinků souvisejících se salmeterolem, včetně prodloužení QT intervalu, palpitací a sinusové tachykardie.
<b>INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY</b>		
Sildenafil	↑ koncentrace v séru	Plicní arteriální hypertenze: Idelalisib se nemá podávat současně se sildenafilem.
Tadalafil	↑ koncentrace v séru	Při současném podávání tadalafilu s idelalisibem je třeba postupovat opatrně, včetně zvážení snížení dávky.
Sildenafil, tadalafil	↑ koncentrace v séru	Erektilní dysfunkce: Při předepisování sildenafilu nebo tadalafilu s idelalisibem je nutná zvýšená opatrnost a může se zvážit snížení dávky a zvýšené sledování nežádoucích účinků.
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Midazolam (perorální), triazolam	↑ koncentrace v séru	Idelalisib se nemá podávat současně s midazolamem (perorální) ani triazolamem.
Buspiron, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se sledování koncentrace sedativ/hypnotik a může se zvážit snížení dávky.

#### *Substráty CYP2C8*

*In vitro* idelalisib nejen inhiboval, ale také indukoval CYP2C8, není ale známo, zda to vede k účinku *in vivo* na substráty CYP2C8. Doporučuje se postupovat opatrně při podávání přípravku Zydelig současně s léky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty CYP2C8 (paklitaxel).

#### *Substráty indukovatelných enzymů (např. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 a UGT)*

*In vitro* byl idelalisib induktorem několika enzymů a není možné vyloučit riziko snížené expozice a tím snížené účinnosti substrátů indukovatelných enzymů, jako je CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 a UGT. Doporučuje se postupovat opatrně při podávání přípravku Zydelig současně s léky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty těchto enzymů (warfarin, fenytoin, S-mefenytoin).

#### *Substráty BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a P-gp*

Současné podávání více dávek idelalisibu 150 mg dvakrát denně zdravým jedincům vedlo ke srovnatelným expozicím u rosuvastatinu (AUC 90% IS: 87, 121) a digoxinu (AUC 90% IS: 98, 111), což nenaznačuje žádnou klinicky významnou inhibici BCRP, OATP1B1/1B3 nebo systémového P-gp idelalisibem. Není možné vyloučit riziko inhibice P-gp v gastrointestinálním traktu, která by mohla vést ke zvýšené expozici citlivých substrátů intestinálního P-gp, jako je dabigatran-etexilát.

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku

Na základě zjištění u zvířat může idelalisib způsobit poškození plodu. Ženy by se měly během užívání přípravku Zydelig a do 1 měsíce po ukončení léčby vyhnout otěhotnění. Proto musí ženy ve fertilním věku během léčby přípravkem Zydelig a ještě 1 měsíc po ukončení terapie používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, jestli idelalisib snižuje účinnost hormonální antikoncepce, a proto ženy užívající hormonální antikoncepci mají navíc používat bariérovou metodu jako druhou formu antikoncepce.

### Těhotenství

Údaje o podávání idelalisibu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Zydelig se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

### Kojení

Není známo, zda se idelalisib a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Kojení má být během léčby přípravkem Zydelig přerušeno.

### Fertilita

Údaje o účinku idelalisibu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie na zvířatech naznačují možné škodlivé účinky idelalisibu na fertilitu a vývoj plodu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zydelig nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí profilu bezpečnosti

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na dvou studiích fáze 3 (studie 312-0116 a studie 312-0119) a šesti studiích fáze 1 a 2. Studie 312-0116 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, ve které 110 pacientů s dříve léčenou CLL užívalo idelalisib a rituximab. Kromě toho 86 pacientů z této studie, kteří byli randomizováni pro užívání placebo a rituximabu, pokračovalo v užívání idelalisibu jako samostatného léčiva v prodloužené studii (studie 312-0117). Studie 312-0119 byla randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie, ve které 173 pacientů s dříve léčenou CLL užívalo idelalisib a ofatumumab. Studie fáze 1 a 2 hodnotily bezpečnost idelalisibu u celkem 535 pacientů s hematologickými malignitami, včetně 399 pacientů užívajících idelalisib (v jakékoli dávce) jako samostatné léčivo a 136 pacientů užívajících idelalisib v kombinaci s monoklonální protilátkou anti-CD20 (rituximabem nebo ofatumumabem).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené pro idelalisib užívaný samostatně nebo v kombinaci s monoklonálními protilátkami anti-CD20 (rituximabem nebo ofatumumabem) uvádí tabulka 2. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů s hematologickými malignitami užívajících idelalisib**

Nežádoucí účinek	Jakýkoli stupeň	Stupeň ≥ 3
<i>Infekce a infestace</i>		
Infekce (včetně pneumonie způsobené <i>Pneumocystis jirovecii</i> a CMV)*	Velmi časté	Velmi časté
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		
Neutropenie	Velmi časté	Velmi časté
Lymfocytóza**	Velmi časté	Časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		
Pneumonitida	Časté	Časté
Organizující se pneumonie	Méně časté	Méně časté
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		
Průjem/kolitida	Velmi časté	Velmi časté
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		
Zvýšené hladiny aminotransferáz	Velmi časté	Velmi časté
Hepatocelulární poškození	Časté	Časté
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>		
Vyrážka***	Velmi časté	Časté
Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza	Vzácné	Vzácné
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		
Pyrexie	Velmi časté	Časté
<i>Vyšetření</i>		
Zvýšené hladiny triacylglycerolů	Velmi časté	Časté

\* Zahrnuje oportunní infekce a rovněž i bakteriální a virové infekce, jako je pneumonie, bronchitida a sepse.

\*\* Idelalisibem indukovanou lymfocytózu nelze považovat za progresi onemocnění bez přítomnosti dalších klinických příznaků (viz bod 5.1).

\*\*\* Zahrnuje preferované termíny exfoliativní dermatitida, vyrážka, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, papulární vyrážka, svědivá vyrážka, kožní onemocnění a exfoliativní vyrážka.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Infekce (viz bod 4.4)*

V klinických studiích byl pozorován celkově vyšší výskyt infekcí, včetně infekcí stupně 3 a 4, ve skupinách užívajících idelalisib. Nejčastěji byly pozorovány infekce respiračního systému a septické příhody. V mnoha případech nebyl patogen identifikován; avšak mezi zjištěnými byly jak konvenční, tak oportunní patogeny, včetně PJP a CMV. Téměř všechny infekce PJP, včetně fatálních případů, se vyskytly u pacientů bez profylaxe PJP. Vyskytly se případy PJP po ukončení léčby idelalisibem.

#### *Vyrážka*

Vyrážka byla obecně lehká až středně těžká a měla za následek ukončení léčby u 1,7 % pacientů. Ve studiích 312-0116/0117 a 312-0119 se vyrážka (hlášená jako exfoliativní dermatitida, vyrážka, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, papulární vyrážka, svědivá vyrážka a kožní onemocnění) objevila u 28,3 % pacientů, kterým byl podáván idelalisib a monoklonální protilátka anti-CD20 (rituximab nebo ofatumumab), a u 7,7 % pacientů, jimž byla podávána pouze monoklonální protilátka anti-CD20 (rituximab nebo ofatumumab). Z toho mělo 4,9 % pacientů, jimž byl podáván idelalisib a monoklonální protilátka anti-CD20 (rituximab nebo ofatumumab), a 1,0 % pacientů, kterým byla podávána pouze monoklonální protilátka anti-CD20 (rituximab nebo ofatumumab), vyrážku 3. stupně a žádný pacient neměl nežádoucí účinek 4. stupně. Vyrážka obvykle ustoupila po léčbě (např. topické a/nebo perorální

steroidy, difenhydramin) a v těžkých případech po přerušení podávání přípravku (viz bod 5.3, fototoxicita).

*Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (viz bod 4.4)*

Případy SJS a TEN se vzácně vyskytly tehdy, když byl idelalisib podáván souběžně s jinými léčivými přípravky spojenými s těmito syndromy (bendamustin, rituximab, alopurinol a amoxicilin). SJS nebo TEN se objevily do jednoho měsíce od podání kombinace léků a měly fatální následky.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

## **4.9 Předávkování**

V případě předávkování musí být pacient sledován, zda nevykazuje známky toxicity (viz bod 4.8). Léčba předávkování přípravkem Zydelig zahrnuje obecná podpůrná opatření včetně sledování vitálních funkcí a pozorování klinického stavu pacienta.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: **L01XX47**

#### Mechanismus účinku

Idelalisib inhibuje fosfatidylinositol 3-kinázu p110 $\delta$  (PI3K $\delta$ ), která je hyperaktivní u malignit B-buněk a je centrem mnoha signálních drah, které řídí proliferaci, přežití, usídlení („*homing*“) a retenci maligních buněk v lymfoidních tkáních a kostní dřeni. Idelalisib je selektivní inhibitor vazby adenosin-5'-trifosfátu (ATP) na katalytickou doménu PI3K $\delta$ , vedoucí k inhibici fosforylace fosfatidylinositolu, který je klíčovým lipidovým druhým poslem („*second messenger*“), a k zabránění fosforylace Akt (proteinkinázy B).

Idelalisib indukuje apoptózu a inhibuje proliferaci v buněčných liniích odvozených od maligních B-buněk a v primárních nádorových buňkách. Inhibicí signalizace prostřednictvím chemokinových receptorů CXCR4 a CXCR5, indukované chemokiny CXCL12 a CXCL13, způsobuje idelalisib inhibici usídlení („*homing*“) a retence maligních B-buněk v nádorovém mikroprostředí, včetně lymfoidních tkáních a kostní dřeni.

V klinických studiích nebylo identifikováno žádné mechanistické vysvětlení vzniku rezistence na léčbu idelalisibem. Další studování této problematiky v rámci probíhajících studií malignit B-buněk není plánováno.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Účinky na elektrokardiogram*

Účinek idelalisibu (150 mg a 400 mg) na interval QT/QTc byl hodnocen v placebem a aktivně (moxifloxacin 400 mg) kontrolované zkřížené studii u 40 zdravých jedinců. Při dávce 2,7násobně vyšší než je maximální doporučená dávka nezpůsobil idelalisib prodloužení intervalu QT/QTc (tj. < 10 ms).

## *Lymfocytóza*

Po zahájení podávání idelalisibu bylo pozorováno přechodné zvýšení počtu lymfocytů (tj.  $\geq 50\%$  zvýšení oproti výchozí hodnotě a nad absolutní počet lymfocytů  $5\ 000/\mu\text{l}$ ). K tomu dochází přibližně u dvou třetin pacientů s CLL léčených idelalisibem v monoterapii a u jedné čtvrtiny pacientů s CLL léčených idelalisibem v kombinované léčbě. K nástupu izolované lymfocytózy obvykle dochází během prvních 2 týdnů a často je spojena se zmenšením lymfadenopatie. Tato pozorovaná lymfocytóza je farmakodynamickým účinkem léčby a nelze ji považovat za progresi onemocnění bez přítomnosti dalších klinických příznaků.

## Klinická účinnost u chronické lymfatické leukémie

### *Idelalisib v kombinaci s rituximabem*

Studie 312-0116 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 zahrnující 220 pacientů s dříve léčenou CLL, kteří potřebovali léčbu, ale cytotoxická chemoterapie pro ně nebyla považována za vhodnou. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 pro podání 8 cyklů rituximabu (první cyklus v dávce  $375\ \text{mg}/\text{m}^2$  povrchu těla [*body surface area*, BSA], následující cykly v dávce  $500\ \text{mg}/\text{m}^2$  BSA) v kombinaci buď s perorálně podávaným placebem dvakrát denně nebo s idelalisibem  $150\ \text{mg}$  užívaným dvakrát denně, až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Medián věku byl 71 let (rozsah: 47 až 92), přičemž 78,2 % pacientů bylo starších než 65 let; 65,5 % byli muži a 90,0 % byli běloši; 64,1 % mělo klinické stadium III nebo IV podle Raie a 55,9 % mělo klinické stadium C podle Bineta. U většiny pacientů byly přítomny nepříznivé cytogenetické prognostické faktory: 43,2 % mělo chromozomovou delecí 17p a/nebo mutaci nádorového proteinu 53 (*Tumour Protein 53*, *TP53*) a 83,6 % mělo nemutované geny pro variabilní oblast těžkého imunoglobulinového řetězce (*Immunoglobulin Heavy Chain Variable region*, *IGHV*). Medián doby od diagnózy CLL do randomizace byl 8,5 roku. Pacienti měli medián kumulativní škály přidružených onemocnění (*Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS) rovný 8. Medián počtu předchozích terapií byl 3,0. Téměř všem (95,9 %) pacientům byly dříve podány monoklonální protilátky anti-CD20. Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (*Progression Free Survival*, PFS). Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulkách 3 a 4. Kaplan-Meierovu křivku pro PFS uvádí obrázek 1.

Ve srovnání s kombinací rituximabu a placeba vedla léčba kombinací idelalisibu a rituximabu ke statisticky významnému i klinicky zásadnímu zlepšení tělesného, sociálního a funkčního stavu, jakož i hodnot indexu funkčního hodnocení léčby zhoubných onemocnění podle podstupnice specifické pro leukemii (*Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*, FACT-LEU), a ke statisticky významnému a klinicky zásadnímu zlepšení stavů úzkosti, deprese a obvyklých aktivit hodnocených podle indexu *EuroQoL Five-Dimensions* (EQ-5D).

**Tabulka 3: Výsledky účinnosti ze studie 312-0116**

	<b>Idelalisib + R</b> <b>N = 110</b>	<b>Placebo + R</b> <b>N = 110</b>
<b>PFS</b> Medián (měsíce) (95% IS)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
Poměr rizik (95% IS)	0,15 (0,09; 0,24)	
P-hodnota	< 0,0001	
<b>ORR*</b> n (%) (95% IS)	92 (83,6 %) (75,4; 90,0)	17 (15,5 %) (9,3; 23,6)
Poměr šancí (95% IS)	27,76 (13,40; 57,49)	
P-hodnota	< 0,0001	
<b>LNR**</b> n/N (%) (95% IS)	102/106 (96,2 %) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7 %) (2,7; 13,4)
Poměr šancí (95% IS)	225,83 (65,56; 777,94)	
P-hodnota	< 0,0001	
<b>OS<sup>^</sup></b> Medián (měsíce) (95% IS)	NR (NR; NR)	20,8 (14,8; NR)
Poměr rizik (95% IS)	0,34 (0,19; 0,60)	
P-hodnota	0,0001	

IS: interval spolehlivosti; R rituximab; n: počet pacientů s odpovědí; N: počet pacientů ve skupině, NR: nedosaženo. Analýzy PFS, celkové četnosti odpovědi na léčbu (*Overall Response Rate*, ORR) a četnosti odpovědi týkající se lymfatických uzlin (*Lymph Node Response Rate*, LNR) vycházely z hodnocení nezávislou hodnotící komisí (*Independent Review Committee*, IRC).

\* Hodnota ORR je definována jako podíl pacientů, kteří dosáhli kompletní odpovědi (*Complete Response*, CR) nebo částečné odpovědi (*Partial Response*, PR) na základě kritérií odpovědi stanovených Národní onkologickou sítí (*National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) (2013) a podle Chesona (2012).

\*\* Hodnota LNR je definována jako podíl pacientů, kteří dosáhli  $\geq 50\%$  zmenšení součtu součinů největších kolmých průměrů indexovaných lézí. Do analýzy byli zahrnuti pouze pacienti, u nichž bylo k dispozici výchozí hodnocení a  $\geq 1$  platné hodnocení po zahájení léčby.

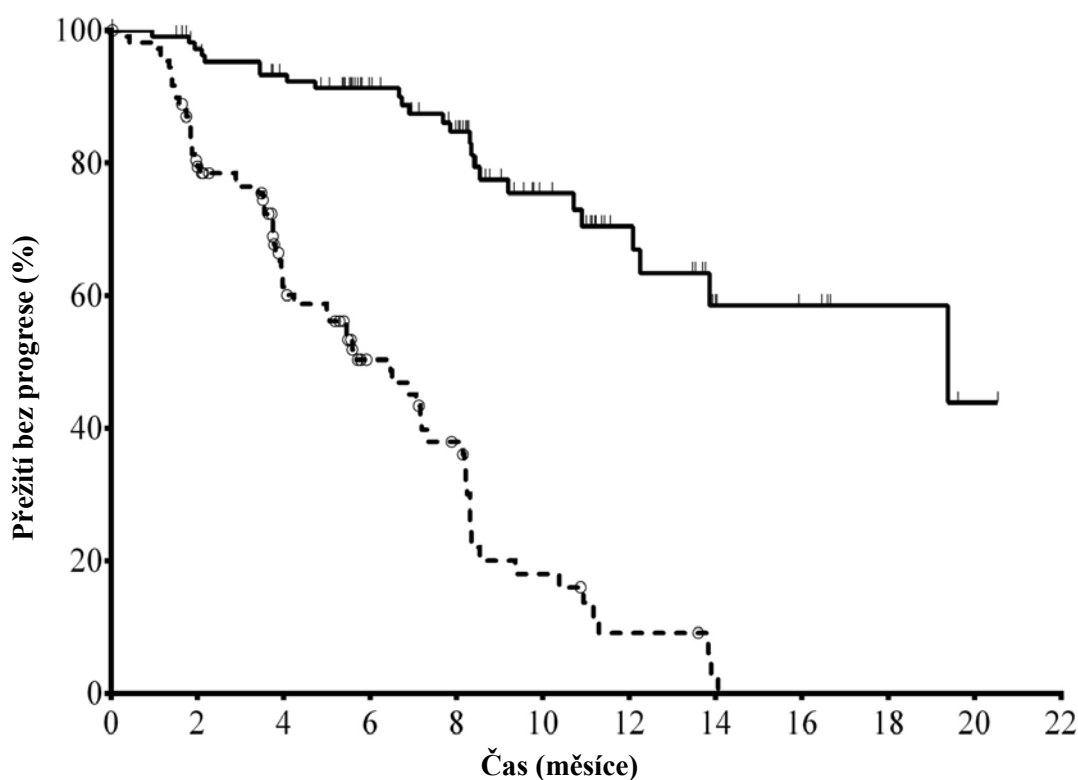
<sup>^</sup> Analýza celkového přežití (*Overall Survival*, OS) zahrnuje data od pacientů, kteří dostali placebo + R ve studii 312-0116 a následně dostali idelalisib v prodloužené studii na základě analýzy podle původního léčebného záměru (*intent-to-treat*).

**Tabulka 4: Souhrn hodnot PFS a četnosti odpovědi v předem stanovených podskupinách ze studie 312-0116**

	<b>Idelalisib + R</b> <b>N = 46</b>	<b>Placebo + R</b> <b>N = 49</b>
<b>Delece 17p/mutace TP53</b>		
Medián PFS (měsíce) (95% IS)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Poměr rizik (95% IS)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95% IS)	84,8 % (71,1; 93,7)	12,2 % (4,6; 24,8)
<b>Nemutovaný IGHV</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
Medián PFS (měsíce) (95% IS)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Poměr rizik (95% IS)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95% IS)	82,4 % (73,0; 89,6)	15,1 % (8,5; 24,0)
<b>Věk <math>\geq 65</math> let</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
Medián PFS (měsíce) (95% IS)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Poměr rizik (95% IS)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95% IS)	84,3 % (75,0; 91,1)	16,9 % (9,5; 26,7)

IS: interval spolehlivosti; R: rituximab; N: počet pacientů ve skupině; NR: nedosaženo

**Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka PFS ze studie 312-0116 (populace podle původního léčebného záměru (*intent-to-treat*))**



N s rizikem (příhody)

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

Plná čára: idelalisib + R (N = 110), přerušovaná čára: placebo + R (N = 110)

R: rituximab; N: počet pacientů ve skupině

Analýza PFS vycházela z hodnocení nezávislou hodnotící komisí (*Independent Review Committee, IRC*). Pro pacienty ve skupině placeba + R obsahuje souhrn data až do podání první dávky idelalisibu v prodloužené studii.

Do studie 101-08/99 bylo zařazeno 64 pacientů s dosud neléčenou CLL, včetně 5 pacientů s lymfomem z malých lymfocytů (SLL). Pacienti dostávali idelalisib 150 mg dvakrát denně a rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> BSA jednou týdně v 8 dávkách. Hodnota ORR byla 96,9 %, přičemž 12 pacientů mělo CR (18,8 %) a 50 pacientů mělo PR (78,1 %), včetně 3 CR a 6 PR u pacientů s delecí 17p a/nebo mutací *TP53* a 2 CR a 34 PR u pacientů s nemutovaným *IGHV*. Mediánu trvání odpovědi (*Duration Of Response, DOR*) nebylo dosaženo.

#### *Idelalisib v kombinaci s ofatumumabem*

Studie 312-0119 byla randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze 3 s paralelními skupinami 261 pacientů s dříve léčenou CLL, kteří měli měřitelnou lymfadenopatii, vyžadovali léčbu a měli progresi CLL < 24 měsíců od dokončení poslední předchozí léčby. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 pro užívání idelalisibu 150 mg dvakrát denně a 12 infuzí ofatumumabu během 24 týdnů nebo pouze 12 infuzí ofatumumabu během 24 týdnů. První infuze ofatumumabu byla podána v dávce 300 mg a pokračovalo se s dávkou buď 1 000 mg ve skupině idelalisibu a ofatumumabu, nebo s dávkou 2 000 mg ve skupině užívající pouze ofatumumab s podáním 7 dávek týdně, a pak každé 4 týdny s podáním 4 dávek. Idelalisib byl užíván do progresse onemocnění nebo nepříjemné toxicity.

Medián věku byl 68 let (rozsah: 61 až 74), přičemž 64,0 % pacientů bylo starších 65 let; 71,3 % byli muži a 84,3 % byli běloši; 63,6 % mělo klinické stadium III nebo IV podle Raie a 58,2 % mělo klinické stadium C podle Bineta. U většiny pacientů byly přítomny nepříznivé cytogenetické prognostické faktory: 39,5 % mělo chromozomovou delecí 17p a/nebo mutaci *TP53* (*Tumour*

*Protein 53, TP53*) a 78,5 % mělo nemutované geny pro variabilní oblast těžkého imunoglobulinového řetězce (*Immunoglobulin Heavy Chain Variable region, IGHV*). Medián doby od diagnózy byl 7,7 roku. Pacienti měli medián kumulativní škály přidružených onemocnění (*Cumulative Illness Rating Scale, CIRIS*) rovný 4. Medián počtu předchozích terapií byl 3,0. Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (*Progression Free Survival, PFS*). Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulkách 5 a 6. Kaplan-Meierovu křivku pro PFS uvádí obrázek 2.

**Tabulka 5: Výsledky účinnosti ze studie 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b> N = 174	<b>Ofatumumab</b> N = 87
<b>PFS</b> Medián (měsíce) (95% IS)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Poměr rizik (95% IS)	0,27 (0,19; 0,39)	
P-hodnota	< 0,0001	
<b>ORR*</b> n (%) (95% IS)	131 (75,3 %) (68,2; 81,5)	16 (18,4 %) (10,9; 28,1)
Poměr šancí (95% IS)	15,94 (7,8; 32,58)	
P-hodnota	< 0,0001	
<b>LNR**</b> n/N (%) (95% IS)	153/164 (93,3 %) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9 %) (1,4; 12,2)
Poměr šancí (95% IS)	486,96 (97,91; 2 424,85)	
P-hodnota	< 0,0001	
<b>OS</b> Medián (měsíce) (95% IS)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,9; NR)
Poměr rizik (95% IS)	0,74 (0,44; 1,25)	
P-hodnota	0,27	

IS: interval spolehlivosti; O: ofatumumab; n: počet pacientů s odpovědí; N: počet pacientů ve skupině, NR: nedosaženo. Analýzy PFS, celkové četnosti odpovědi na léčbu (*Overall Response Rate, ORR*) a četnosti odpovědi týkající se lymfatických uzlin (*Lymph Node Response Rate, LNR*) vycházely z hodnocení nezávislou hodnotící komisí (*Independent Review Committee, IRC*).

\* Hodnota ORR je definována jako podíl pacientů, kteří dosáhli kompletní odpovědi (*Complete Response, CR*) nebo částečné odpovědi (*Partial Response, PR*) a odpověď si udrželi po dobu minimálně 8 týdnů.

\*\* Hodnota LNR je definována jako podíl pacientů, kteří dosáhli  $\geq 50$  % zmenšení součtu součinů největších kolmých průměrů indexovaných lézí. Do analýzy byli zahrnuti pouze pacienti, u nichž bylo k dispozici výchozí hodnocení a  $\geq 1$  platné hodnocení po zahájení léčby.

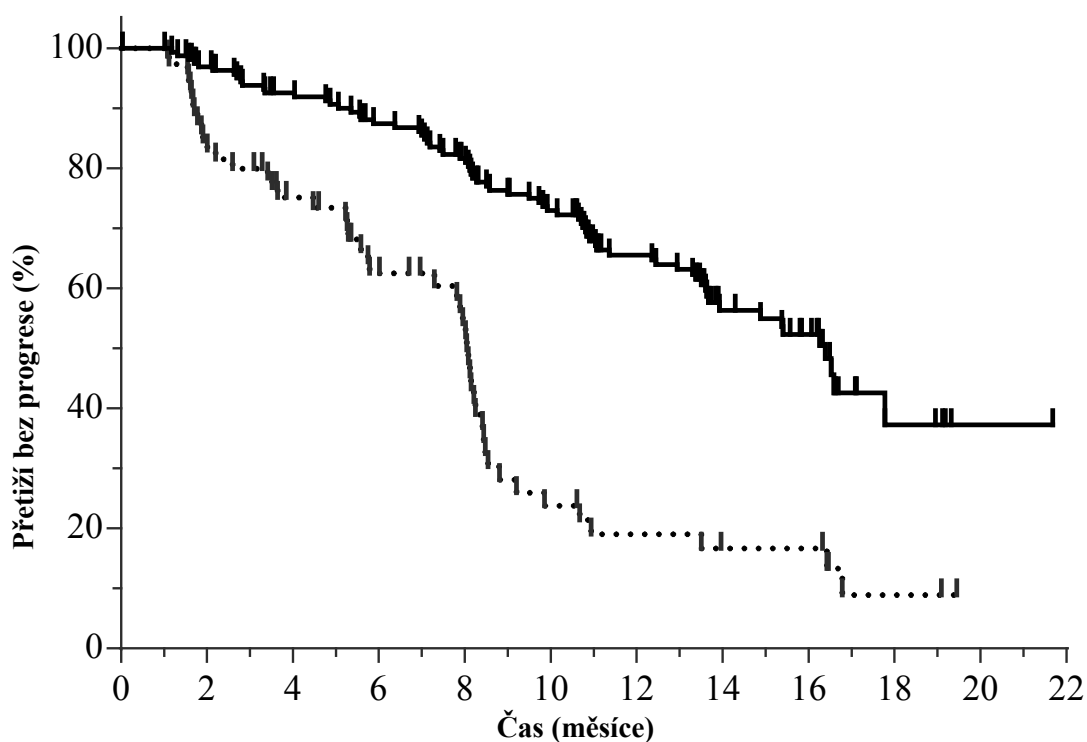
**Tabulka 6: Souhrn hodnot PFS a četností odpovědi v předem stanovených podskupinách ze studie 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b> N = 70	<b>Ofatumumab</b> N = 33
<b>Delece 17p/mutace TP53</b>		
Medián PFS (měsíce) (95% IS)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Poměr rizik (95% IS)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95% IS)	72,9 % (60,9; 82,8)	15,2 % (5,1; 31,9)
<b>Nemutovaný IGHV</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 68</b>
Medián PFS (měsíce) (95% IS)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Poměr rizik (95% IS)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95% IS)	74,5 % (66,3; 81,5)	13,2 % (6,2; 23,6)
<b>Věk <math>\geq 65</math> let</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 60</b>
Medián PFS (měsíce) (95% IS)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Poměr rizik (95% IS)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95% IS)	72,0 % (62,5; 80,2)	18,3 % (9,5; 30,4)

IS: interval spolehlivosti; O: ofatumumab; N: počet pacientů ve skupině



**Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka PFS ze studie 312-0119 (populace podle původního léčebného záměru (*intent-to-treat*))**



N s rizikem (příhody)

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

Plná čára: idelalisib + O (N = 174), přerušovaná čára: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: počet pacientů ve skupině

### Klinická účinnost u folikulárního lymfomu

Bezpečnost a účinnost idelalisibu byly hodnoceny v jednoramenné multicentrické klinické studii (studie 101-09) prováděné u 125 pacientů s indolentním non-Hodgkinovým lymfomem z B-buněk (iNHL, včetně FL, n = 72; SLL, n = 28; lymfoplasmocytového lymfomu/Waldenströmovy makroglobulinémie [LPL/WM], n = 10; a lymfomu z marginální zóny [MZL], n = 15). Všichni pacienti byli refrakterní na rituximab a 124 ze 125 pacientů bylo refrakterních nejméně na jednu alkylační látku. 112 (89,6 %) pacientů bylo refrakterních na poslední režim léčby před vstupem do studie.

Ze 125 zařazených pacientů 80 (64 %) byli muži, medián věku byl 64 let (rozsah: 33 až 87) a 110 (89 %) byli běloši. Pacientům byl podáván idelalisib 150 mg perorálně dvakrát denně až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Primárním cílovým parametrem byla hodnota ORR definovaná jako podíl pacientů, kteří dosáhli CR nebo PR (podle revidovaných kritérií odpovědi na léčbu maligního lymfomu [Cheson]), a pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií s nízkou odpovědí (*Minor Response*, MR) (podle hodnocení odpovědi na léčbu u Waldenströmovy makroglobulinémie [Owen]). Hodnota DOR byla sekundárním cílovým parametrem a byla definována jako doba od první zdokumentované odpovědi (CR, PR nebo MR) do prvního zaznamenání progresse onemocnění nebo úmrtí pacienta z jakékoli příčiny. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 7.

**Tabulka 7: Souhrn odpovědí u pacientů s FL léčených idelalisibem (podle hodnocení IRC)**

Charakteristika	Pacienti ve studii n (%)
ORR (folikulární lymfom)* 95% IS	39 (54,2) 42,0 – 66,0
ORR (všichni pacienti)* 95% IS	71 (56,8) 47,6 – 65,6
Kategorie odpovědi (folikulární lymfom)* CR PR	6 (8,3) 33 (45,8)

IS: interval spolehlivosti; n: počet pacientů s odpovědí

\* Odpověď byla stanovena nezávislou hodnotící komisí (IRC); ORR = kompletní odpověď (CR) + částečná odpověď (PR).

Medián DOR byl pro všechny pacienty 12,5 měsíce (12,5 měsíce pro pacienty s SLL, hodnoty nedosaženo u pacientů s FL, LPL/WM a MZL). Ze 122 pacientů s měřitelnými lymfatickými uzlinami ve výchozím stavu a po zahájení léčby bylo u 67 pacientů (54,9 %) dosaženo  $\geq 50\%$  snížení součtu součinů průměrů indexovaných lézí. Z pacientů, kteří neodpověděli na léčbu, mělo 10 (8,0 %) progresivní onemocnění jako nejlepší odpověď a 2 (1,6 %) nebyli hodnotitelní. Medián OS, včetně dlouhodobého sledování u všech 125 pacientů, byl 20,3 měsíce.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s idelalisibem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě nádorů ze zralých B-buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po perorálním podání jedné dávky idelalisibu byly maximální plazmatické koncentrace pozorovány za 2 až 4 hodiny po podání v sytém stavu a za 0,5 až 1,5 hodiny po podání nalačno.

Po podávání 150 mg idelalisibu dvakrát denně byla průměrná hodnota (rozsah)  $C_{max}$  a AUC v ustáleném stavu 1,953 (272; 3 905) ng/ml a 10 439 (2 349; 29 315) ng•h/ml pro idelalisib a 4 039 (669; 10 897) ng/ml a 39 744 (6 002; 119 770) ng•h/ml pro GS-563117. Plazmatické expozice idelalisibu ( $C_{max}$  a AUC) jsou v rozmezí dávek 50 mg až 100 mg přibližně úměrné dávce a při dávkách nad 100 mg jsou nižší, než by bylo úměrné dávce.

### Vliv jídla

V porovnání s podáváním nalačno nevedlo podávání tobolek idelalisibu, léková forma v počáteční fázi vývoje, s jídlem s vysokým obsahem tuku k žádné změně hodnoty  $C_{max}$  a způsobilo 36% zvýšení průměrné hodnoty  $AUC_{inf}$ . Proto lze idelalisib podávat bez ohledu na jídlo.

### Distribuce

Při koncentracích, které jsou pozorovány v klinické praxi, je idelalisib z 93 % až 94 % navázán na proteiny lidské plazmy. Průměrný poměr koncentrací v krvi ke koncentracím v plazmě byl přibližně 0,5. Zdánlivý distribuční objem idelalisibu (průměrná hodnota) byl přibližně 96 l.

### Biotransformace

Idelalisib je primárně metabolizován aldehydoxidázou a v menší míře CYP3A a UGT1A4. Primární a jediný cirkulující metabolit GS-563117 nevykazuje aktivitu proti PI3Kδ.

### Eliminace

Terminální poločas eliminace idelalisibu po perorálním podání 150 mg idelalisibu dvakrát denně byl 8,2 (rozsah: 1,9; 37,2) hodiny a zdánlivá clearance idelalisibu byla 14,9 (rozsah: 5,1; 63,8) l/h. Po

podání jedné perorální dávky 150 mg idelalisibu značeného [<sup>14</sup>C] se přibližně 78 % vyloučí stolicí a 15 % močí. Idelalisib v nezměněné podobě tvoří 23 % celkové radioaktivity vyloučené močí během 48 hodin a 12 % celkové radioaktivity vyloučené stolicí během 144 hodin.

#### Údaje o interakcích *in vitro*

*In vitro* údaje naznačily, že idelalisib není inhibitorem metabolických enzymů CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A nebo UGT1A1 ani transportních proteinů OAT1, OAT3 nebo OCT2.

GS-563117 není inhibitorem metabolických enzymů CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo UGT1A1 ani transportních proteinů P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 nebo OCT2.

#### Zvláštní populace

##### *Pohlaví a etnikum*

Populační farmakokinetické analýzy naznačily, že pohlaví a etnikum nemají klinicky významný vliv na expozici idelalisibu nebo GS-563117.

##### *Starší pacienti*

Populační farmakokinetické analýzy naznačily, že věk nemá klinicky významný vliv na expozici idelalisibu nebo GS-563117, a to ani při porovnání starších jedinců (ve věku 65 let a starší) s mladšími jedinci.

##### *Porucha funkce ledvin*

Studie farmakokinetiky a bezpečnosti idelalisibu byly provedeny u zdravých jedinců a u jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl 15 až 29 ml/min). Po podání jedné dávky 150 mg nebyly u jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin pozorovány klinicky významné změny v expozicích idelalisibu nebo GS-563117 ve srovnání se zdravými jedinci.

##### *Porucha funkce jater*

Studie farmakokinetiky a bezpečnosti idelalisibu byly provedeny u zdravých jedinců a u jedinců se středně těžkou (stupeň B podle Child-Pughovy klasifikace) nebo těžkou (stupeň C podle Child-Pughovy klasifikace) poruchou funkce jater. Po podání jedné dávky 150 mg byly hodnoty AUC idelalisibu (celkové, tj. navázaný plus volný idelalisib) ve srovnání s odpovídajícími kontrolami o ~ 60 % vyšší u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater. Hodnoty AUC idelalisibu (volného) po započtení rozdílů ve vazbě na proteiny byly o ~ 80 % (1,8násobně) vyšší u středně těžké a o ~ 152 % (2,5násobně) vyšší u těžké poruchy ve srovnání s odpovídajícími kontrolami.

##### *Pediatrická populace*

Farmakokinetika idelalisibu u pediatrické populace nebyla stanovena (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Toxicita po opakovaném podání

Idelalisib vyvolával lymfoidní depleci sleziny, thymu, lymfatických uzlin a lymfatické tkáně střev. Obecně byly více postiženy oblasti závislé na B-lymfocytech než oblasti závislé na T-lymfocytech. U potkanů má idelalisib potenciál inhibovat protilátkovou odpověď zprostředkovanou T-lymfocyty. Idelalisib však neinhiboval normální imunitní odpověď na *Staphylococcus aureus* a nezvyšoval myelosupresivní účinek cyklofosfamidu. Idelalisib není považován za látku s širokou imunosupresivní aktivitou.

Idelalisib vyvolával zánětlivé změny u potkanů a psů. Ve studiích na potkanech a psech trvajících až 4 týdny byla zaznamenána hepatická nekróza při expozici 7 až 5násobně vyšší na základě hodnot AUC, než je expozice u člověka. Zvýšení hladin sérových aminotransferáz korelovalo s hepatickou nekrózou u psů, nebylo však pozorováno u potkanů. Ve studiích trvajících 13 týdnů a déle nebyly u potkanů ani psů pozorovány poruchy funkce jater ani chronické zvýšení hladin aminotransferáz.

### Genotoxicita

Idelalisib nezpůsobil mutace v testu mikrobiální mutagenese (Amesův test), neměl klastogenní účinky v *in vitro* testu chromozomových aberací s použitím lymfocytů periferní lidské krve a nebyl genotoxický v *in vivo* mikronukleárním testu u potkanů.

### Kancerogenita

Kancerogenní potenciál idelalisibu byl hodnocen v 26týdenní studii na transgenních myších RasH2 a ve dvouleté studii na potkanech. Idelalisib nebyl u myši kancerogenní při expozicích do 1,4/7,9násobku (samec/samice) expozice u pacientů s hematologickými malignitami, kterým byla podávána doporučená dávka 150 mg dvakrát denně. Zvýšený počet tumorů buněk pankreatických ostrůvků související s dávkou byl pozorován s nízkou incidencí u samic potkanů při expozici do 0,4násobku expozice u člověka při doporučené dávce; u samic potkanů nebylo podobné zjištění při mezní expozici 0,62násobku pozorováno.

### Reprodukční a vývojová toxicita

Ve studii embryofetálního vývoje u potkanů byly pozorovány zvýšené ztráty embryí, malformace (absence ocasních obratlů a v některých případech také křížových obratlů), kosterní odchylky a nižší tělesná hmotnost plodu. Malformace byly pozorovány na základě hodnot AUC při expozicích od 12násobku expozice u člověka. Účinky na embryofetální vývoj nebyly studovány u jiného druhu.

V 2- až 13týdenních studiích s opakovaným podáváním u psů a potkanů byla pozorována degenerace semenotvorných kanálků ve varlatech, tento účinek však nebyl pozorován ve studiích trvajících 26 týdnů a déle. Ve studii fertility u samic potkanů bylo pozorováno snížení hmotnosti nadvarlat a varlat, avšak nebyly pozorovány nežádoucí účinky na ukazatele páření nebo fertility ani degenerace nebo úbytek spermatogeneze. Fertilita samic nebyla u potkanů ovlivněna.

### Fototoxicita

Hodnocení možné fototoxicity v buněčné linii BALB/c 3T3 myších embryonálních fibroblastů bylo neprůkazné pro idelalisib v důsledku cytotoxicity v *in vitro* testu. Hlavní metabolit GS-563117 může zvyšovat fototoxicitu, pokud jsou buňky současně vystaveny UVA záření. Existuje potenciální riziko, že idelalisib může prostřednictvím svého hlavního metabolitu GS-563117 způsobit fotosenzitivitu u léčených pacientů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza  
Hyprolóza (E 463)  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)  
Makrogol 3350 (E 1521)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Mastek (E 553B)  
Oranžová žluť (E 110)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z polyetylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 60 potahovaných tablet a polyesterovou vatu.

Krabička obsahuje 1 lahvičku.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/14/938/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. září 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zydelig 150 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje idelalisibum 150 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžová, oválná, potahovaná tableta o rozměrech 10,0 mm krát 6,8 mm, s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „150“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zydelig je indikován v kombinaci s monoklonální protilátkou anti-CD20 (rituximabem nebo ofatumumabem) k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfatickou leukémií (CLL):

- kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu (viz bod 4.4) nebo
- jako léčba první linie při výskytu delece 17p nebo mutace *TP53* u pacientů, u nichž není vhodná žádná jiná léčba (viz bod 4.4).

Přípravek Zydelig je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s folikulárním lymfomem (FL), který je refrakterní na dvě předchozí linie léčby (viz bod 4.4).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Zydelig má provádět lékař se zkušenostmi s protinádorovou léčbou.

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku Zydelig je 150 mg perorálně, dvakrát denně. V léčbě je třeba pokračovat až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Zydelig a uplynulo méně než 6 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, pacient má užít vynechanou dávku co nejdříve a vrátit se k obvyklému rozvrhu dávkování. Jestliže pacient vynechá dávku a uplynulo více než 6 hodin, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale jednoduše se vrátit k obvyklému rozvrhu dávkování.

#### Úpravy dávkování

##### *Zvýšení hladin jaterních aminotransferáz*

V případě, že se objeví zvýšení hladin aminotransferáz 3. nebo 4. stupně (alaninaminotransferáza [ALT]/aspartátaminotransferáza [AST] o > 5 x horní hranice normální hladiny [ULN, *Upper Limit of Normal*]), musí se léčba přípravkem Zydelig přerušit. Jakmile se hodnoty vrátí na 1. stupeň nebo nižší (ALT/AST ≤ 3 x ULN), může se léčba obnovit v dávce 100 mg dvakrát denně.

Pokud se příhoda nezopakuje, může ošetřující lékař podle svého uvážení znovu zvýšit dávku na 150 mg dvakrát denně.

Jestliže se příhoda zopakuje, musí se léčba přípravkem Zydelig přerušit až do návratu hodnot 1. stupně nebo nižšího, a poté může ošetřující lékař podle svého uvážení začít znovu podávat dávku 100 mg dvakrát denně (viz body 4.4 a 4.8).

#### *Průjem/kolitida*

V případě, že se objeví průjem/kolitida 3. nebo 4. stupně, musí se léčba přípravkem Zydelig přerušit. Jakmile se průjem/kolitida upraví na 1. stupeň nebo nižší, může se léčba obnovit v dávce 100 mg dvakrát denně. Pokud se průjem/kolitida nevrátí, může ošetřující lékař podle svého uvážení znovu zvýšit dávku na 150 mg dvakrát denně (viz bod 4.8).

#### *Pneumonitida*

V případě, že se předpokládá výskyt pneumonitidy, musí se léčba přípravkem Zydelig přerušit. Jakmile pneumonitida ustoupí a pokud je vhodná opakovaná léčba, může se zvážít obnovení léčby v dávce 100 mg dvakrát denně. Léčba přípravkem Zydelig musí být trvale ukončena v případě středně těžké či těžké pneumonitidy nebo organizující se pneumonie (viz body 4.4 a 4.8).

#### *Vyrážka*

V případě, že se objeví vyrážka 3. nebo 4. stupně, musí se léčba přípravkem Zydelig přerušit. Jakmile se vyrážka upraví na 1. stupeň nebo nižší, může se léčba obnovit v dávce 100 mg dvakrát denně. Pokud se vyrážka nevrátí, může ošetřující lékař podle svého uvážení znovu zvýšit dávku na 150 mg dvakrát denně (viz bod 4.8).

#### *Neutropenie*

Léčba přípravkem Zydelig musí být přerušena u pacientů s absolutním počtem neutrofilů (ANC) nižším než  $500/\text{mm}^3$ . ANC musí být monitorován minimálně jednou týdně, dokud není  $\geq 500/\text{mm}^3$ , poté může být léčba znovu zahájena dávkou 100 mg dvakrát denně (viz bod 4.4).

ANC 1 000 až < 1 500/ $\text{mm}^3$	ANC 500 až < 1 000/ $\text{mm}^3$	ANC < 500/ $\text{mm}^3$
Udržujte dávkování přípravku Zydelig.	Udržujte dávkování přípravku Zydelig.  Monitorujte ANC minimálně jednou týdně.	Přerušete podávání přípravku Zydelig.  Monitorujte ANC minimálně jednou týdně, dokud ANC není $\geq 500/\text{mm}^3$ a poté můžete znovu zahájit podávání přípravku Zydelig v dávce 100 mg dvakrát denně.

#### Zvláštní populace pacientů

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů (ve věku  $\geq 65$  let) není nutná specifická úprava dávkování (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není při zahájení léčby přípravkem Zydelig nutná úprava dávkování, doporučuje se však intenzivnější sledování nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 5.2).

Údaje pro doporučení dávky u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou dostatečné. Proto se doporučuje zvýšená opatrnost a intenzivnější sledování nežádoucích účinků při podávání přípravku Zydelig u této populace (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Zydelig u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek Zydelig je určen k perorálnímu podání. Pacienty je třeba poučit, aby tablety polykali celé. Potahované tablety se nesmí rozkousnout ani rozdrtit. Potahované tablety se mohou užívat spolu s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Závažné infekce

Léčba přípravkem Zydelig se nesmí zahájit, pokud má pacient známky jakékoliv systémové bakteriální, mykotické nebo virové infekce.

Při podávání idelalisibu se vyskytly závažné a fatální infekce, včetně oportunních infekcí, jako je pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii* (PJP) a infekce cytomegalovirem (CMV). Proto musí být všem pacientům během léčby a po dobu 2 až 6 měsíců po ukončení léčby idelalisibem podávána profylaxe PJP. Doba trvání profylaxe po ukončení léčby má být založena na klinickém úsudku; u pacienta mají být zváženy rizikové faktory, jako je souběžná léčba kortikosteroidy a déletrvající neutropenie (viz bod 4.8).

U pacientů mají být v průběhu léčby monitorovány známky a symptomy respirační infekce. Pacienty je třeba poučit, aby ihned nahlásili nové respirační příznaky.

U pacientů s pozitivními sérologickými výsledky CMV na počátku léčby idelalisibem nebo s jinou prokázanou infekcí CMV v anamnéze se doporučuje pravidelné klinické a laboratorní sledování infekce CMV. Pacienty s virémií CMV bez souvisejících klinických známek infekce CMV je třeba pečlivě sledovat. U pacientů s prokázanou virémií CMV a klinickými známkami infekce CMV je třeba zvážit přerušování léčby idelalisibem až do odeznění infekce. Jestliže přínosy opětovného zahájení léčby idelalisibem převažují nad riziky, má se zvážit podávání preventivní léčby infekce CMV.

Po užití idelalisibu v kontextu předchozích nebo souběžných imunosupresivních terapií, které byly spojovány s progresivní multifokální leukoencefalopatií (PML), byly hlášeny případy PML. Lékaři by měli zvážit PML v diferenciální diagnóze u pacientů s novými či zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo symptomy. Pokud existuje podezření na PML, pak mají být provedena vhodná diagnostická vyšetření a léčba má být pozastavena, dokud nebude PML vyloučena. V případě jakýchkoliv pochybností je nutné zvážit doporučení na vyšetření u neurologa a vhodná diagnostická opatření pro PML včetně MRI skenů s kontrastní látkou, testování mozkomíšního moku (CSF) na virovou JC DNA a opakovaná neurologická vyšetření.

#### Neutropenie

U pacientů léčených idelalisibem docházelo ve spojení s léčbou k neutropenii stupně 3 nebo 4, včetně febrilní neutropenie. Po dobu prvních 6 měsíců léčby idelalisibem je třeba monitorovat krevní obraz u všech pacientů minimálně každé 2 týdny a u pacientů s ANC nižším než  $1\,000/\text{mm}^3$  minimálně jednou týdně (viz bod 4.2).



### Hepatotoxicita

V klinických studiích s idelalisibem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT a AST 3. a 4. stupně (> 5 x ULN). Bylo také hlášeno hepatocelulární poškození včetně selhání jater. Zvýšení jaterních transamináz bylo obecně pozorováno během prvních 12 týdnů léčby a bylo po přerušení podávání přípravku reverzibilní (viz bod 4.2). U pacientů, u nichž bylo podávání idelalisibu znovu zahájeno v nižší dávce, došlo ve 26 % k opakovanému zvýšení ALT/AST. V případě zvýšení ALT/AST 3. nebo 4. stupně musí být léčba přípravkem Zydelig vysazena a je nutno monitorovat jaterní funkce. Jakmile se hodnoty vrátí na stupeň 1 nebo nižší (ALT/AST ≤ 3 x ULN), léčba má být obnovena v nižší dávce.

Po dobu prvních 3 měsíců léčby je nutné u všech pacientů každé 2 týdny sledovat hladiny ALT, AST a celkového bilirubinu, poté se mají tyto hodnoty sledovat podle klinické indikace. Pokud se zjistí zvýšení hladin ALT a/nebo AST 2. stupně nebo více, je u pacientů nutné monitorovat hladiny ALT, AST a celkového bilirubinu každý týden až do poklesu hodnot na 1. stupeň nebo nižší.

### Průjem/kolitida

Případy těžké kolitidy související s lékem se vyskytovaly relativně pozdě (v řádu měsíců) po zahájení léčby, někdy s rychlým zhoršením, ustoupily však do několika týdnů po přerušení podávání léku a dodatečné symptomatické léčbě (např. protizánětlivá léčiva, jako je enterálně podávaný budesonid).

K dispozici je velmi málo zkušeností s léčbou pacientů s anamnézou zánětlivého střevního onemocnění.

### Pneumonitida a organizující se pneumonie

U idelalisibu byly hlášeny případy pneumonitidy a organizující se pneumonie (některé s fatálním následkem). U pacientů, u nichž se objeví závažné plicní příhody, má být idelalisib vysazen a pacient má být vyšetřen pro zjištění etiologie. Pokud je stanovena diagnóza středně těžké či těžké pneumonitidy nebo organizující se pneumonie, musí být zahájena vhodná léčba a idelalisib musí být trvale vysazen.

### Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza

Případy Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) s fatálními následky byly hlášeny tehdy, když byl idelalisib podáván společně s jinými léčivými přípravky spojovanými s těmito syndromy. Pokud je podezření na SJS nebo TEN, je třeba léčbu idelalisibem okamžitě přerušit a pacienta vhodně léčit.

### Induktory CYP3A

Při současném podávání s induktory CYP3A, jako jsou rifampicin, fenytoin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) nebo karbamazepin, se expozice idelalisibu může snížit. Jelikož snížení plazmatické koncentrace idelalisibu může vést ke snížené účinnosti přípravku, je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Zydelig se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A (viz bod 4.5).

### Substráty CYP3A

Primární metabolit idelalisibu, GS-563117, je silný inhibitor CYP3A4. Idelalisib má proto potenciál vzájemně působit s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány CYP3A, což může vést ke zvýšeným sérovým koncentracím dalšího přípravku (viz bod 4.5). Při podávání idelalisibu současně s jinými léčivými přípravky je třeba postupovat podle doporučení ohledně jejich současného podávání s inhibitory CYP3A4 uvedených v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) těchto přípravků. Je třeba se vyhnout současné léčbě idelalisibem se substráty CYP3A způsobující závažné a/nebo život ohrožující nežádoucí účinky (např. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, chinidin, ergotamin, dihydroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam), a pokud je to možné, je třeba použít alternativní léčivé přípravky, které jsou méně citlivé na inhibici CYP3A4.

### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje intenzivnější sledování nežádoucích účinků, protože se u této populace očekává zvýšená expozice, a to zvláště u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Do klinických studií s idelalisibem nebyli zařazeni žádní pacienti s těžkou poruchou funkce jater. Při podávání přípravku Zydelig u této populace se doporučuje zvýšená opatrnost.

#### Chronická hepatitida

Idelalisib nebyl studován u pacientů s chronickou aktivní hepatitidou, včetně virové hepatitidy. Při podávání přípravku Zydelig pacientům s aktivní hepatitidou je třeba postupovat opatrně.

#### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby idelalisibem a ještě 1 měsíc po ukončení terapie používat vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Ženy užívající hormonální antikoncepci mají navíc používat bariérovou metodu jako druhou formu antikoncepce, protože v současné době není známo, jestli idelalisib snižuje účinnost hormonální antikoncepce.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Idelalisib je primárně metabolizován aldehydoxidázou a v menší míře CYP3A a glukuronidací (UGT1A4). Jeho primárním metabolitem je farmakologicky neaktivní GS-563117. Idelalisib a GS-563117 jsou substráty P-gp a BCRP.

#### Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetické vlastnosti idelalisibu

##### *Induktory CYP3A*

Klinická studie lékových interakcí zjistila, že současné podání jedné dávky 150 mg idelalisibu s rifampicinem (silný induktor CYP3A) vedlo k ~75% snížení hodnoty  $AUC_{inf}$  idelalisibu. Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Zydelig se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A, jako jsou rifampicin, fenytoin, třezalka tečkovaná nebo karbamazepin, jelikož to může vést ke snížené účinnosti přípravku (viz bod 4.4).

##### *Inhibitory CYP3A/P-gp*

Klinická studie lékových interakcí zjistila, že současné podání jedné dávky 400 mg idelalisibu s ketokonazolem (silný inhibitor CYP3A, P-gp a BCRP) v dávce 400 mg jednou denně vedlo k 26% zvýšení hodnoty  $C_{max}$  a 79% zvýšení hodnoty  $AUC_{inf}$  idelalisibu. Při současném podávání idelalisibu s inhibitory CYP3A/P-gp se počáteční úprava dávkování idelalisibu nepovažuje za nutnou, doporučuje se však intenzivnější sledování nežádoucích účinků.

#### Vliv idelalisibu na farmakokinetické vlastnosti jiných léčivých přípravků

##### *Substráty CYP3A*

Primární metabolit idelalisibu, GS-563117, je silný inhibitor CYP3A. Klinická studie lékových interakcí zjistila, že současné podávání idelalisibu s midazolamem (citlivý substrát CYP3A) vedlo k ~140% zvýšení hodnoty  $C_{max}$  a ~440% zvýšení hodnoty  $AUC_{inf}$  midazolamu v důsledku inhibice CYP3A způsobené GS-563117. Současné podávání idelalisibu se substráty CYP3A může zvyšovat jejich systémové expozice a zvyšovat nebo prodlužovat jejich terapeutickou aktivitu a nežádoucí účinky. *In vitro* byla inhibice CYP3A4 ireverzibilní a proto se návrat k normální enzymatické aktivitě očekává až za několik dnů po ukončení podávání idelalisibu.

Možné interakce mezi idelalisibem a současně podávanými léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A, jsou uvedeny v tabulce 1 (zvýšení je uvedeno jako „↑“). Tento seznam není vyčerpávající a slouží pouze jako návod. Obecně je třeba postupovat podle doporučení ohledně jejich současného podávání s inhibitory CYP3A4 uvedených v SmPC těchto přípravků (viz bod 4.4).

**Tabulka 1: Interakce mezi idelalisibem a dalšími léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A**

Léčivý přípravek	Očekávaný účinek idelalisibu na hladiny léčivého přípravku	Klinické doporučení týkající se současného podávání s idelalisibem
<b>ANTAGONISTÉ ALFA-1 ADRENORECEPTORŮ</b>		
Alfuzosin	↑ koncentrace v séru	Idelalisib se nemá podávat současně s alfuzosinem.
<b>ANALGETIKA</b>		
Fentanyl, alfentanil, metadon, buprenorfin/naloxon	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se pečlivé sledování nežádoucích účinků (např. respirační útlum, sedace).
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
Amiodaron, chinidin	↑ koncentrace v séru	Idelalisib se nemá podávat současně s amiodaronem ani chinidinem.
Bepidil, disopyramid, lidokain	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se klinické sledování.
<b>CYTOSTATIKA</b>		
Inhibitory tyrosinkinázy, jako je dasatinib a nilotinib, také vinkristin a vinblastin	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se pečlivé sledování snášenlivosti těchto cytostatik.
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>		
Warfarin	↑ koncentrace v séru	Při současném podávání a po ukončení léčby idelalisibem se doporučuje sledování hodnot mezinárodního normalizovaného poměru (INR)
<b>ANTI KONVULZIVA</b>		
Karbamazepin	↑ koncentrace v séru	Je třeba sledovat hladiny antikonvulziv.
<b>ANTIDEPRESIVA</b>		
Trazodon	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se pečlivá titrace dávky antidepresiv a sledování antidepresivní odpovědi.
<b>LÉKY PROTI DNĚ</b>		
Kolchicin	↑ koncentrace v séru	Může být nutné snížení dávky kolchicinu. Idelalisib se nemá podávat současně s kolchicinem pacientům s poruchou funkce ledvin nebo jater.
<b>ANTIHYPERTENZIVA</b>		
Amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nikardipin	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se klinické sledování terapeutického účinku a nežádoucích účinků.
<b>ANTIINFJEKTIVA</b>		
<b>Antimykotika</b>		
Ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se klinické sledování.
<b>Antimykobakteriální látky</b>		
Rifabutin	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se zvýšené sledování nežádoucích účinků souvisejících s rifabutinem, včetně neutropenie a uveitidy.
<b>Inhibitory HCV proteázy</b>		
Boceprevir, telaprevir	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se klinické sledování.

<b>Léčivý přípravek</b>	<b>Očekávaný účinek idelalisibu na hladiny léčivého přípravku</b>	<b>Klinické doporučení týkající se současného podávání s idelalisibem</b>
<b>Makrolidová antibiotika</b>		
Klarithromycin, telithromycin	↑ koncentrace v séru	U pacientů s normální funkcí ledvin nebo lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CrCl] 60-90 ml/min) není nutná žádná úprava dávky klarithromycinu. U pacientů s CrCl < 90 ml/min se doporučuje klinické sledování. U pacientů s CrCl < 60 ml/min je třeba zvážit použití alternativního antibakteriálního přípravku.  U telithromycinu se doporučuje klinické sledování.
<b>ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA</b>		
Kvetiapin, pimozid	↑ koncentrace v séru	Idelalisib se nemá podávat současně s kvetiapinem ani pimozidem.  Mohou se zvážit alternativní léčivé přípravky, jako je olanzapin.
<b>ANTAGONISTÉ ENDOTELINOVÝCH RECEPTORŮ</b>		
Bosentan	↑ koncentrace v séru	Je třeba postupovat opatrně a pacienti je třeba pečlivě sledovat s ohledem na toxicitu související s bosentanem.
<b>ERGOTAMINOVÉ ALKALOIDY</b>		
Ergotamin, dihydroergotamin	↑ koncentrace v séru	Idelalisib se nemá podávat současně s ergotaminem ani dihydroergotaminem.
<b>PROKINETIKA</b>		
Cisaprid	↑ koncentrace v séru	Idelalisib se nemá podávat současně s cisapridem.
<b>GLUKOKORTIKOIDY</b>		
Inhalační/nazální kortikosteroidy: budesonid, flutikason	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se klinické sledování.
Perorální budesonid	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se klinické sledování ohledně zvýšených známek/příznaků účinků kortikosteroidů.
<b>INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY</b>		
Lovastatin, simvastatin	↑ koncentrace v séru	Idelalisib se nemá podávat současně s lovastatinem ani simvastatinem.
Atorvastatin	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se klinické sledování a může se zvážit nižší počáteční dávka atorvastatinu. Může být rovněž zvážen přechod na pravastatin, rosuvastatin nebo pitavastatin.
<b>IMUNOSUPRESIVA</b>		
Cyklosporin, sirolimus, takrolimus	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se terapeutické sledování.

Léčivý přípravek	Očekávaný účinek idelalisibu na hladiny léčivého přípravku	Klinické doporučení týkající se současného podávání s idelalisibem
<b>INHALAČNÍ BETA-AGONISTÉ</b>		
Salmeterol	↑ koncentrace v séru	Současné podávání salmeterolu a idelalisibu se nedoporučuje. Kombinace může vést ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních nežádoucích účinků souvisejících se salmeterolem, včetně prodloužení QT intervalu, palpitací a sinusové tachykardie.
<b>INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY</b>		
Sildenafil	↑ koncentrace v séru	Plicní arteriální hypertenze: Idelalisib se nemá podávat současně se sildenafilem.
Tadalafil	↑ koncentrace v séru	Při současném podávání tadalafilu s idelalisibem je třeba postupovat opatrně, včetně zvážení snížení dávky.
Sildenafil, tadalafil	↑ koncentrace v séru	Erektální dysfunkce: Při předepisování sildenafilu nebo tadalafilu s idelalisibem je nutná zvýšená opatrnost a může se zvážit snížení dávky a zvýšené sledování nežádoucích účinků.
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Midazolam (perorální), triazolam	↑ koncentrace v séru	Idelalisib se nemá podávat současně s midazolamem (perorální) ani triazolamem.
Buspiron, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ koncentrace v séru	Doporučuje se sledování koncentrace sedativ/hypnotik a může se zvážit snížení dávky.

#### *Substráty CYP2C8*

*In vitro* idelalisib nejen inhiboval, ale také indukoval CYP2C8, není ale známo, zda to vede k účinku *in vivo* na substráty CYP2C8. Doporučuje se postupovat opatrně při podávání přípravku Zydelig současně s léky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty CYP2C8 (paklitaxel).

#### *Substráty indukovatelných enzymů (např. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 a UGT)*

*In vitro* byl idelalisib induktorem několika enzymů a není možné vyloučit riziko snížené expozice a tím snížené účinnosti substrátů indukovatelných enzymů, jako je CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 a UGT. Doporučuje se postupovat opatrně při podávání přípravku Zydelig současně s léky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty těchto enzymů (warfarin, fenytoin, S-mefenytoin).

#### *Substráty BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a P-gp*

Současné podávání více dávek idelalisibu 150 mg dvakrát denně zdravým jedincům vedlo ke srovnatelným expozicím u rosuvastatinu (AUC 90% IS: 87, 121) a digoxinu (AUC 90% IS: 98, 111), což nenaznačuje žádnou klinicky významnou inhibici BCRP, OATP1B1/1B3 nebo systémového P-gp idelalisibem. Není možné vyloučit riziko inhibice P-gp v gastrointestinálním traktu, která by mohla vést ke zvýšené expozici citlivých substrátů intestinálního P-gp, jako je dabigatran-etexilát.

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku

Na základě zjištění u zvířat může idelalisib způsobit poškození plodu. Ženy by se měly během užívání přípravku Zydelig a do 1 měsíce po ukončení léčby vyhnout otěhotnění. Proto musí ženy ve fertilním věku během léčby přípravkem Zydelig a ještě 1 měsíc po ukončení terapie používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, jestli idelalisib snižuje účinnost hormonální antikoncepce, a proto ženy užívající hormonální antikoncepci mají navíc používat bariérovou metodu jako druhou formu antikoncepce.

### Těhotenství

Údaje o podávání idelalisibu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Zydelig se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

### Kojení

Není známo, zda se idelalisib a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Kojení má být během léčby přípravkem Zydelig přerušeno.

### Fertilita

Údaje o účinku idelalisibu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie na zvířatech naznačují možné škodlivé účinky idelalisibu na fertilitu a vývoj plodu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zydelig nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí profilu bezpečnosti

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na dvou studiích fáze 3 (studie 312-0116 a studie 312-0119) a šesti studiích fáze 1 a 2. Studie 312-0116 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, ve které 110 pacientů s dříve léčenou CLL užívalo idelalisib a rituximab. Kromě toho 86 pacientů z této studie, kteří byli randomizováni pro užívání placebo a rituximabu, pokračovalo v užívání idelalisibu jako samostatného léčiva v prodloužené studii (studie 312-0117). Studie 312-0119 byla randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie, ve které 173 pacientů s dříve léčenou CLL užívalo idelalisib a ofatumumab. Studie fáze 1 a 2 hodnotily bezpečnost idelalisibu u celkem 535 pacientů s hematologickými malignitami, včetně 399 pacientů užívajících idelalisib (v jakékoli dávce) jako samostatné léčivo a 136 pacientů užívajících idelalisib v kombinaci s monoklonální protilátkou anti-CD20 (rituximabem nebo ofatumumabem).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené pro idelalisib užívaný samostatně nebo v kombinaci s monoklonálními protilátkami anti-CD20 (rituximabem nebo ofatumumabem) uvádí tabulka 2. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů s hematologickými malignitami užívajících idelalisib**

Nežádoucí účinek	Jakýkoli stupeň	Stupeň ≥ 3
<i>Infekce a infestace</i>		
Infekce (včetně pneumonie způsobené <i>Pneumocystis jirovecii</i> a CMV)*	Velmi časté	Velmi časté
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		
Neutropenie	Velmi časté	Velmi časté
Lymfocytóza**	Velmi časté	Časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		
Pneumonitida	Časté	Časté
Organizující se pneumonie	Méně časté	Méně časté
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		
Průjem/kolitida	Velmi časté	Velmi časté
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		
Zvýšené hladiny aminotransferáz	Velmi časté	Velmi časté
Hepatocelulární poškození	Časté	Časté
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>		
Vyrážka***	Velmi časté	Časté
Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza	Vzácné	Vzácné
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		
Pyrexie	Velmi časté	Časté
<i>Vyšetření</i>		
Zvýšené hladiny triacylglycerolů	Velmi časté	Časté

\* Zahrnuje oportunní infekce a rovněž i bakteriální a virové infekce, jako je pneumonie, bronchitida a sepse.

\*\* Idelalisibem indukovanou lymfocytózu nelze považovat za progresi onemocnění bez přítomnosti dalších klinických příznaků (viz bod 5.1).

\*\*\* Zahrnuje preferované termíny exfoliativní dermatitida, vyrážka, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, papulární vyrážka, svědivá vyrážka, kožní onemocnění a exfoliativní vyrážka.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Infekce (viz bod 4.4)*

V klinických studiích byl pozorován celkově vyšší výskyt infekcí, včetně infekcí stupně 3 a 4, ve skupinách užívajících idelalisib. Nejčastěji byly pozorovány infekce respiračního systému a septické příhody. V mnoha případech nebyl patogen identifikován; avšak mezi zjištěnými byly jak konvenční, tak oportunní patogeny, včetně PJP a CMV. Téměř všechny infekce PJP, včetně fatálních případů, se vyskytly u pacientů bez profylaxe PJP. Vyskytly se případy PJP po ukončení léčby idelalisibem.

#### *Vyrážka*

Vyrážka byla obecně lehká až středně těžká a měla za následek ukončení léčby u 1,7 % pacientů. Ve studiích 312-0116/0117 a 312-0119 se vyrážka (hlášená jako exfoliativní dermatitida, vyrážka, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, papulární vyrážka, svědivá vyrážka a kožní onemocnění) objevila u 28,3 % pacientů, kterým byl podáván idelalisib a monoklonální protilátka anti-CD20 (rituximab nebo ofatumumab), a u 7,7 % pacientů, jimž byla podávána pouze monoklonální protilátka anti-CD20 (rituximab nebo ofatumumab). Z toho mělo 4,9 % pacientů, jimž byl podáván idelalisib a monoklonální protilátka anti-CD20 (rituximab nebo ofatumumab), a 1,0 % pacientů, kterým byla podávána pouze monoklonální protilátka anti-CD20 (rituximab nebo ofatumumab), vyrážku 3. stupně a žádný pacient neměl nežádoucí účinek 4. stupně. Vyrážka obvykle ustoupila po léčbě (např. topické a/nebo perorální

steroidy, difenhydramin) a v těžkých případech po přerušení podávání přípravku (viz bod 5.3, fototoxicita).

*Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (viz bod 4.4)*

Případy SJS a TEN se vzácně vyskytly tehdy, když byl idelalisib podáván souběžně s jinými léčivými přípravky spojenými s těmito syndromy (bendamustin, rituximab, alopurinol a amoxicilin). SJS nebo TEN se objevily do jednoho měsíce od podání kombinace léků a měly fatální následky.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

## **4.9 Předávkování**

V případě předávkování musí být pacient sledován, zda nevykazuje známky toxicity (viz bod 4.8). Léčba předávkování přípravkem Zydelig zahrnuje obecná podpurná opatření včetně sledování vitálních funkcí a pozorování klinického stavu pacienta.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: **L01XX47**

#### Mechanismus účinku

Idelalisib inhibuje fosfatidylinositol 3-kinázu p110 $\delta$  (PI3K $\delta$ ), která je hyperaktivní u malignit B-buněk a je centrem mnoha signálních drah, které řídí proliferaci, přežití, usídlení („*homing*“) a retenci maligních buněk v lymfoidních tkáních a kostní dřeni. Idelalisib je selektivní inhibitor vazby adenosin-5'-trifosfátu (ATP) na katalytickou doménu PI3K $\delta$ , vedoucí k inhibici fosforylace fosfatidylinositolu, který je klíčovým lipidovým druhým poslem („*second messenger*“), a k zabránění fosforylace Akt (proteinkinázy B).

Idelalisib indukuje apoptózu a inhibuje proliferaci v buněčných liniích odvozených od maligních B-buněk a v primárních nádorových buňkách. Inhibicí signalizace prostřednictvím chemokinových receptorů CXCR4 a CXCR5, indukované chemokiny CXCL12 a CXCL13, způsobuje idelalisib inhibici usídlení („*homing*“) a retence maligních B-buněk v nádorovém mikroprostředí, včetně lymfoidních tkáních a kostní dřeni.

V klinických studiích nebylo identifikováno žádné mechanistické vysvětlení vzniku rezistence na léčbu idelalisibem. Další studování této problematiky v rámci probíhajících studií malignit B-buněk není plánováno.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Účinky na elektrokardiogram*

Účinek idelalisibu (150 mg a 400 mg) na interval QT/QTc byl hodnocen v placebem a aktivně (moxifloxacin 400 mg) kontrolované zkřížené studii u 40 zdravých jedinců. Při dávce 2,7násobně vyšší než je maximální doporučená dávka nezpůsobil idelalisib prodloužení intervalu QT/QTc (tj. < 10 ms).

##### *Lymfocytóza*

Po zahájení podávání idelalisibu bylo pozorováno přechodné zvýšení počtu lymfocytů (tj.  $\geq 50\%$  zvýšení oproti výchozí hodnotě a nad absolutní počet lymfocytů 5 000/ $\mu\text{l}$ ). K tomu dochází přibližně u



dvou třetin pacientů s CLL léčených idelalisibem v monoterapii a u jedné čtvrtiny pacientů s CLL léčených idelalisibem v kombinované léčbě. K nástupu izolované lymfocytózy obvykle dochází během prvních 2 týdnů a často je spojena se zmenšením lymfadenopatie. Tato pozorovaná lymfocytóza je farmakodynamickým účinkem léčby a nelze ji považovat za progresi onemocnění bez přítomnosti dalších klinických příznaků.

### Klinická účinnost u chronické lymfatické leukémie

#### *Idelalisib v kombinaci s rituximabem*

Studie 312-0116 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 zahrnující 220 pacientů s dříve léčenou CLL, kteří potřebovali léčbu, ale cytotoxická chemoterapie pro ně nebyla považována za vhodnou. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 pro podání 8 cyklů rituximabu (první cyklus v dávce 375 mg/m<sup>2</sup> povrchu těla [*body surface area*, BSA], následující cykly v dávce 500 mg/m<sup>2</sup> BSA) v kombinaci buď s perorálně podávaným placebem dvakrát denně nebo s idelalisibem 150 mg užívaným dvakrát denně, až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Medián věku byl 71 let (rozsah: 47 až 92), přičemž 78,2 % pacientů bylo starších než 65 let; 65,5 % byli muži a 90,0 % byli běloši; 64,1 % mělo klinické stadium III nebo IV podle Raie a 55,9 % mělo klinické stadium C podle Bineta. U většiny pacientů byly přítomny nepříznivé cytogenetické prognostické faktory: 43,2 % mělo chromozomovou delecí 17p a/nebo mutaci nádorového proteinu 53 (*Tumour Protein 53*, *TP53*) a 83,6 % mělo nemutované geny pro variabilní oblast těžkého imunoglobulinového řetězce (*Immunoglobulin Heavy Chain Variable region*, *IGHV*). Medián doby od diagnózy CLL do randomizace byl 8,5 roku. Pacienti měli medián kumulativní škály přidružených onemocnění (*Cumulative Illness Rating Scale*, *CIRS*) rovný 8. Medián počtu předchozích terapií byl 3,0. Téměř všem (95,9 %) pacientům byly dříve podány monoklonální protilátky anti-CD20. Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresse (*Progression Free Survival*, *PFS*). Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulkách 3 a 4. Kaplan-Meierovu křivku pro PFS uvádí obrázek 1.

Ve srovnání s kombinací rituximabu a placeba vedla léčba kombinací idelalisibu a rituximabu ke statisticky významnému i klinicky zásadnímu zlepšení tělesného, sociálního a funkčního stavu, jakož i hodnot indexu funkčního hodnocení léčby zhoubných onemocnění podle podstupnice specifické pro leukemii (*Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*, *FACT-LEU*), a ke statisticky významnému a klinicky zásadnímu zlepšení stavů úzkosti, deprese a obvyklých aktivit hodnocených podle indexu *EuroQoL Five-Dimensions* (EQ-5D).

**Tabulka 3: Výsledky účinnosti ze studie 312-0116**

	<b>Idelalisib + R</b> <b>N = 110</b>	<b>Placebo + R</b> <b>N = 110</b>
<b>PFS</b> Medián (měsíce) (95% IS)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
Poměr rizik (95% IS)	0,15 (0,09; 0,24)	
P-hodnota	< 0,0001	
<b>ORR*</b> n (%) (95% IS)	92 (83,6 %) (75,4; 90,0)	17 (15,5 %) (9,3; 23,6)
Poměr šancí (95% IS)	27,76 (13,40; 57,49)	
P-hodnota	< 0,0001	
<b>LNR**</b> n/N (%) (95% IS)	102/106 (96,2 %) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7 %) (2,7; 13,4)
Poměr šancí (95% IS)	225,83 (65,56; 777,94)	
P-hodnota	< 0,0001	
<b>OS<sup>^</sup></b> Medián (měsíce) (95% IS)	NR (NR; NR)	20,8 (14,8; NR)
Poměr rizik (95% IS)	0,34 (0,19; 0,60)	
P-hodnota	0,0001	

IS: interval spolehlivosti; R rituximab; n: počet pacientů s odpovědí; N: počet pacientů ve skupině, NR: nedosaženo. Analýzy PFS, celkové četnosti odpovědi na léčbu (*Overall Response Rate*, ORR) a četnosti odpovědi týkající se lymfatických uzlin (*Lymph Node Response Rate*, LNR) vycházely z hodnocení nezávislou hodnotící komisí (*Independent Review Committee*, IRC).

\* Hodnota ORR je definována jako podíl pacientů, kteří dosáhli kompletní odpovědi (*Complete Response*, CR) nebo částečné odpovědi (*Partial Response*, PR) na základě kritérií odpovědi stanovených Národní onkologickou sítí (*National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) (2013) a podle Chesona (2012).

\*\* Hodnota LNR je definována jako podíl pacientů, kteří dosáhli  $\geq 50\%$  zmenšení součtu součinů největších kolmých průměrů indexovaných lézí. Do analýzy byli zahrnuti pouze pacienti, u nichž bylo k dispozici výchozí hodnocení a  $\geq 1$  platné hodnocení po zahájení léčby.

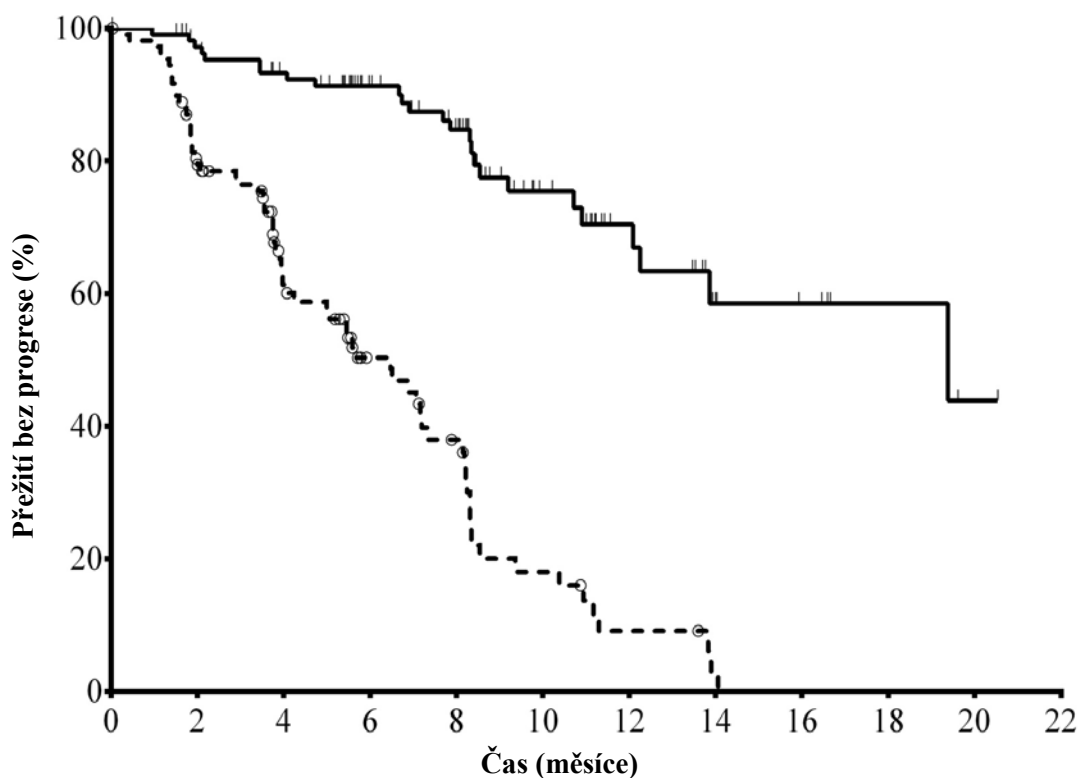
<sup>^</sup> Analýza celkového přežití (*Overall Survival*, OS) zahrnuje data od pacientů, kteří dostali placebo + R ve studii 312-0116 a následně dostali idelalisib v prodloužené studii na základě analýzy podle původního léčebného záměru (*intent-to-treat*).

**Tabulka 4: Souhrn hodnot PFS a četnosti odpovědi v předem stanovených podskupinách ze studie 312-0116**

	<b>Idelalisib + R</b> <b>N = 46</b>	<b>Placebo + R</b> <b>N = 49</b>
<b>Delece 17p/mutace TP53</b>		
Medián PFS (měsíce) (95% IS)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Poměr rizik (95% IS)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95% IS)	84,48 % (71,1; 93,7)	12,2 % (4,6; 24,8)
<b>Nemutovaný IGHV</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
Medián PFS (měsíce) (95% IS)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Poměr rizik (95% IS)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95% IS)	82,4 % (73,0; 89,6)	15,1 % (8,5; 24,0)
<b>Věk <math>\geq 65</math> let</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
Medián PFS (měsíce) (95% IS)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Poměr rizik (95% IS)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95% IS)	84,3 % (75,0; 91,1)	16,9 % (9,5; 26,7)

IS: interval spolehlivosti; R rituximab; N: počet pacientů ve skupině; NR: nedosaženo

**Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka PFS ze studie 312-0116 (populace podle původního léčebného záměru (*intent-to-treat*))**



N s rizikem (příhody)

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

Plná čára: idelalisib + R (N = 110), přerušovaná čára: placebo + R (N = 110)

R: rituximab; N: počet pacientů ve skupině

Analýza PFS vycházela z hodnocení nezávislou hodnotící komisí (*Independent Review Committee, IRC*). Pro pacienty ve skupině placeba + R obsahuje souhrn data až do podání první dávky idelalisibu v prodloužené studii.

Do studie 101-08/99 bylo zařazeno 64 pacientů s dosud neléčenou CLL, včetně 5 pacientů s lymfomem z malých lymfocytů (SLL). Pacienti dostávali idelalisib 150 mg dvakrát denně a rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> BSA jednou týdně v 8 dávkách. Hodnota ORR byla 96,9 %, přičemž 12 pacientů mělo CR (18,8 %) a 50 pacientů mělo PR (78,1 %), včetně 3 CR a 6 PR u pacientů s delecí 17p a/nebo mutací *TP53* a 2 CR a 34 PR u pacientů s nemutovaným *IGHV*. Mediánu trvání odpovědi (*Duration Of Response, DOR*) nebylo dosaženo.

#### *Idelalisib v kombinaci s ofatumumabem*

Studie 312-0119 byla randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze 3 s paralelními skupinami 261 pacientů s dříve léčenou CLL, kteří měli měřitelnou lymfadenopatii, vyžadovali léčbu a měli progresi CLL < 24 měsíců od dokončení poslední předchozí léčby. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 pro užívání idelalisibu 150 mg dvakrát denně a 12 infuzí ofatumumabu během 24 týdnů nebo pouze 12 infuzí ofatumumabu během 24 týdnů. První infuze ofatumumabu byla podána v dávce 300 mg a pokračovalo se s dávkou buď 1 000 mg ve skupině idelalisibu a ofatumumabu, nebo s dávkou 2 000 mg ve skupině užívající pouze ofatumumab s podáním 7 dávek týdně, a pak každé 4 týdny s podáním 4 dávek. Idelalisib byl užíván do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Medián věku byl 68 let (rozsah: 61 až 74), přičemž 64,0 % pacientů bylo starších 65 let; 71,3 % byli muži a 84,3 % byli běloši; 63,6 % mělo klinické stadium III nebo IV podle Raie a 58,2 % mělo klinické stadium C podle Bineta. U většiny pacientů byly přítomny nepříznivé cytogenetické prognostické faktory: 39,5 % mělo chromozomovou delecí 17p a/nebo mutaci *TP53* (*Tumour Protein 53, TP53*) a 78,5 % mělo nemutované geny pro variabilní oblast těžkého imunoglobulinového

řetězce (*Immunoglobulin Heavy Chain Variable region, IGHV*). Medián doby od diagnózy byl 7,7 roku. Pacienti měli medián kumulativní škály přidružených onemocnění (*Cumulative Illness Rating Scale, CIRIS*) rovný 4. Medián počtu předchozích terapií byl 3,0. Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (*Progression Free Survival, PFS*). Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulkách 5 a 6. Kaplan-Meierovu křivku pro PFS uvádí obrázek 2.

**Tabulka 5: Výsledky účinnosti ze studie 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b> N = 174	<b>Ofatumumab</b> N = 87
<b>PFS</b> Medián (měsíce) (95% IS)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Poměr rizik (95% IS)	0,27 (0,19; 0,39)	
P-hodnota	< 0,0001	
<b>ORR*</b> n (%) (95% IS)	131 (75,3 %) (68,2; 81,5)	16 (18,4 %) (10,9; 28,1)
Poměr šancí (95% IS)	15,94 (7,8; 32,58)	
P-hodnota	< 0,0001	
<b>LNR**</b> n/N (%) (95% IS)	153/164 (93,3 %) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9 %) (1,4; 12,2)
Poměr šancí (95% IS)	486,96 (97,91; 2 424,85)	
P-hodnota	< 0,0001	
<b>OS</b> Medián (měsíce) (95% IS)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,9; NR)
Poměr rizik (95% IS)	0,74 (0,44; 1,25)	
P-hodnota	0,27	

IS: interval spolehlivosti; O: ofatumumab; n: počet pacientů s odpovědí; N: počet pacientů ve skupině, NR: nedosaženo. Analýzy PFS, celkové četnosti odpovědi na léčbu (*Overall Response Rate, ORR*) a četnosti odpovědi týkající se lymfatických uzlin (*Lymph Node Response Rate, LNR*) vycházely z hodnocení nezávislou hodnotící komisí (*Independent Review Committee, IRC*).

\* Hodnota ORR je definována jako podíl pacientů, kteří dosáhli kompletní odpovědi (*Complete Response, CR*) nebo částečné odpovědi (*Partial Response, PR*) a odpověď si udrželi po dobu minimálně 8 týdnů.

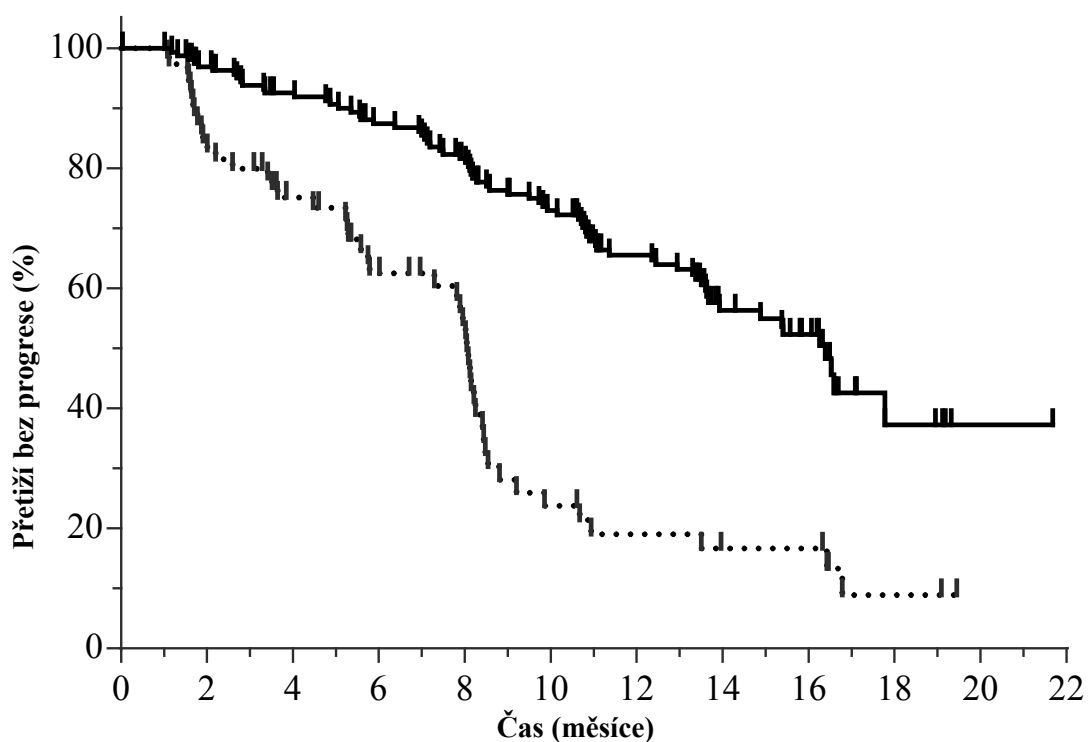
\*\* Hodnota LNR je definována jako podíl pacientů, kteří dosáhli  $\geq 50\%$  zmenšení součtu součinů největších kolmých průměrů indexovaných lézí. Do analýzy byli zahrnuti pouze pacienti, u nichž bylo k dispozici výchozí hodnocení a  $\geq 1$  platné hodnocení po zahájení léčby.

**Tabulka 6: Souhrn hodnot PFS a četností odpovědi v předem stanovených podskupinách ze studie 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b> N = 70	<b>Ofatumumab</b> N = 33
<b>Delece 17p/mutace TP53</b>		
Medián PFS (měsíce) (95% IS)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Poměr rizik (95% IS)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95% IS)	72,9 % (60,9; 82,8)	15,2 % (5,1; 31,9)
<b>Nemutovaný IGHV</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 68</b>
Medián PFS (měsíce) (95% IS)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Poměr rizik (95% IS)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95% IS)	74,5 % (66,3; 81,5)	13,2 % (6,2; 23,6)
<b>Věk <math>\geq 65</math> let</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 60</b>
Medián PFS (měsíce) (95% IS)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Poměr rizik (95% IS)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95% IS)	72,0 % (62,5; 80,2)	18,3 % (9,5; 30,4)

IS: interval spolehlivosti; O: ofatumumab; N: počet pacientů ve skupině

**Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka PFS ze studie 312-0119 (populace podle původního léčebného záměru (*intent-to-treat*))**



N s rizikem (příhody)

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

Plná čára: idelalisib + O (N = 174), přerušovaná čára: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: počet pacientů ve skupině

### Klinická účinnost u folikulárního lymfomu

Bezpečnost a účinnost idelalisibu byly hodnoceny v jednoramenné multicentrické klinické studii (studie 101-09) prováděné u 125 pacientů s indolentním non-Hodgkinovým lymfomem z B-buněk (iNHL, včetně FL, n = 72; SLL, n = 28; lymfoplasmocytového lymfomu/Waldenströmovy makroglobulinémie [LPL/WM], n = 10; a lymfomu z marginální zóny [MZL], n = 15). Všichni pacienti byli refrakterní na rituximab a 124 ze 125 pacientů bylo refrakterních nejméně na jednu alkylační látku. 112 (89,6 %) pacientů bylo refrakterních na poslední režim léčby před vstupem do studie.

Ze 125 zařazených pacientů 80 (64 %) byli muži, medián věku byl 64 let (rozsah: 33 až 87) a 110 (89 %) byli běloši. Pacientům byl podáván idelalisib 150 mg perorálně dvakrát denně až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Primárním cílovým parametrem byla hodnota ORR definovaná jako podíl pacientů, kteří dosáhli CR nebo PR (podle revidovaných kritérií odpovědi na léčbu maligního lymfomu [Cheson]), a pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií s nízkou odpovědí (*Minor Response*, MR) (podle hodnocení odpovědi na léčbu u Waldenströmovy makroglobulinémie [Owen]). Hodnota DOR byla sekundárním cílovým parametrem a byla definována jako doba od první zdokumentované odpovědi (CR, PR nebo MR) do prvního zaznamenání progresse onemocnění nebo úmrtí pacienta z jakékoli příčiny. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 7.

**Tabulka 7: Souhrn odpovědí u pacientů s FL léčených idelalisibem (podle hodnocení IRC)**

Charakteristika	Pacienti ve studii n (%)
ORR (folikulární lymfom)* 95% IS	39 (54,2) 42,0 – 66,0
ORR (všichni pacienti)* 95% IS	71 (56,8) 47,6 – 65,6
Kategorie odpovědi (folikulární lymfom)* CR PR	6 (8,3) 33 (45,8)

IS: interval spolehlivosti; n: počet pacientů s odpovědí

\* Odpověď byla stanovena nezávislou hodnotící komisí (IRC); ORR = kompletní odpověď (CR) + částečná odpověď (PR).

Medián DOR byl pro všechny pacienty 12,5 měsíce (12,5 měsíce pro pacienty s SLL, hodnoty nedosaženo u pacientů s FL, LPL/WM a MZL). Ze 122 pacientů s měřitelnými lymfatickými uzlinami ve výchozím stavu a po zahájení léčby bylo u 67 pacientů (54,9 %) dosaženo  $\geq 50\%$  snížení součtu součinů průměrů indexovaných lézí. Z pacientů, kteří neodpověděli na léčbu, mělo 10 (8,0 %) progresivní onemocnění jako nejlepší odpověď a 2 (1,6 %) nebyli hodnotitelní. Medián OS, včetně dlouhodobého sledování u všech 125 pacientů, byl 20,3 měsíce.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s idelalisibem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě nádorů ze zralých B-buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Po perorálním podání jedné dávky idelalisibu byly maximální plazmatické koncentrace pozorovány za 2 až 4 hodiny po podání v sytém stavu a za 0,5 až 1,5 hodiny po podání nalačno.

Po podávání 150 mg idelalisibu dvakrát denně byla průměrná hodnota (rozsah)  $C_{max}$  a AUC v ustáleném stavu 1,953 (272; 3 905) ng/ml a 10 439 (2 349; 29 315) ng•h/ml pro idelalisib a 4 039 (669; 10 897) ng/ml a 39 744 (6 002; 119 770) ng•h/ml pro GS-563117. Plazmatické expozice idelalisibu ( $C_{max}$  a AUC) jsou v rozmezí dávek 50 mg až 100 mg přibližně úměrné dávce a při dávkách nad 100 mg jsou nižší, než by bylo úměrné dávce.

#### Vliv jídla

V porovnání s podáváním nalačno nevedlo podávání tobolek idelalisibu, léková forma v počáteční fázi vývoje, s jídlem s vysokým obsahem tuku k žádné změně hodnoty  $C_{max}$  a způsobilo 36% zvýšení průměrné hodnoty  $AUC_{inf}$ . Proto lze idelalisib podávat bez ohledu na jídlo.

#### Distribuce

Při koncentracích, které jsou pozorovány v klinické praxi, je idelalisib z 93 % až 94 % navázán na proteiny lidské plazmy. Průměrný poměr koncentrací v krvi ke koncentracím v plazmě byl přibližně 0,5. Zdánlivý distribuční objem idelalisibu (průměrná hodnota) byl přibližně 96 l.

#### Biotransformace

Idelalisib je primárně metabolizován aldehydoxidázou a v menší míře CYP3A a UGT1A4. Primární a jediný cirkulující metabolit GS-563117 nevykazuje aktivitu proti PI3Kδ.

#### Eliminace

Terminální poločas eliminace idelalisibu po perorálním podání 150 mg idelalisibu dvakrát denně byl 8,2 (rozsah: 1,9; 37,2) hodiny a zdánlivá clearance idelalisibu byla 14,9 (rozsah: 5,1; 63,8) l/h. Po

podání jedné perorální dávky 150 mg idelalisibu značeného [<sup>14</sup>C] se přibližně 78 % vyloučí stolicí a 15 % močí. Idelalisib v nezměněné podobě tvoří 23 % celkové radioaktivity vyloučené močí během 48 hodin a 12 % celkové radioaktivity vyloučené stolicí během 144 hodin.

#### Údaje o interakcích *in vitro*

*In vitro* údaje naznačily, že idelalisib není inhibitorem metabolických enzymů CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A nebo UGT1A1 ani transportních proteinů OAT1, OAT3 nebo OCT2.

GS-563117 není inhibitorem metabolických enzymů CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo UGT1A1 ani transportních proteinů P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 nebo OCT2.

#### Zvláštní populace

##### *Pohlaví a etnikum*

Populační farmakokinetické analýzy naznačily, že pohlaví a etnikum nemají klinicky významný vliv na expozici idelalisibu nebo GS-563117.

##### *Starší pacienti*

Populační farmakokinetické analýzy naznačily, že věk nemá klinicky významný vliv na expozici idelalisibu nebo GS-563117, a to ani při porovnání starších jedinců (ve věku 65 let a starší) s mladšími jedinci.

##### *Porucha funkce ledvin*

Studie farmakokinetiky a bezpečnosti idelalisibu byly provedeny u zdravých jedinců a u jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl 15 až 29 ml/min). Po podání jedné dávky 150 mg nebyly u jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin pozorovány klinicky významné změny v expozicích idelalisibu nebo GS-563117 ve srovnání se zdravými jedinci.

##### *Porucha funkce jater*

Studie farmakokinetiky a bezpečnosti idelalisibu byly provedeny u zdravých jedinců a u jedinců se středně těžkou (stupeň B podle Child-Pughovy klasifikace) nebo těžkou (stupeň C podle Child-Pughovy klasifikace) poruchou funkce jater. Po podání jedné dávky 150 mg byly hodnoty AUC idelalisibu (celkové, tj. navázaný plus volný idelalisib) ve srovnání s odpovídajícími kontrolami o ~ 60 % vyšší u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater. Hodnoty AUC idelalisibu (volného) po započtení rozdílů ve vazbě na proteiny byly o ~ 80 % (1,8násobně) vyšší u středně těžké a o ~ 152 % (2,5násobně) vyšší u těžké poruchy ve srovnání s odpovídajícími kontrolami.

##### *Pediatrická populace*

Farmakokinetika idelalisibu u pediatrické populace nebyla stanovena (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Toxicita po opakovaném podání

Idelalisib vyvolával lymfoidní depleci sleziny, thymu, lymfatických uzlin a lymfatické tkáně střev. Obecně byly více postiženy oblasti závislé na B-lymfocytech než oblasti závislé na T-lymfocytech. U potkanů má idelalisib potenciál inhibovat protilátkovou odpověď zprostředkovanou T-lymfocyty. Idelalisib však neinhiboval normální imunitní odpověď na *Staphylococcus aureus* a nezvyšoval myelosupresivní účinek cyklofosfamidu. Idelalisib není považován za látku s širokou imunosupresivní aktivitou.

Idelalisib vyvolával zánětlivé změny u potkanů a psů. Ve studiích na potkanech a psech trvajících až 4 týdny byla zaznamenána hepatická nekróza při expozici 7 až 5násobně vyšší na základě hodnot AUC, než je expozice u člověka. Zvýšení hladin sérových aminotransferáz korelovalo s hepatickou nekrózou u psů, nebylo však pozorováno u potkanů. Ve studiích trvajících 13 týdnů a déle nebyly u potkanů ani psů pozorovány poruchy funkce jater ani chronické zvýšení hladin aminotransferáz.

### Genotoxická

Idelalisib nezpůsobil mutace v testu mikrobiální mutagenese (Amesův test), neměl klastogenní účinky v *in vitro* testu chromozomových aberací s použitím lymfocytů periferní lidské krve a nebyl genotoxický v *in vivo* mikronukleárním testu u potkanů.

### Kancerogenita

Kancerogenní potenciál idelalisibu byl hodnocen v 26týdenní studii na transgenních myších RasH2 a ve dvouleté studii na potkanech. Idelalisib nebyl u myši kancerogenní při expozicích do 1,4/7,9násobku (samec/samice) expozice u pacientů s hematologickými malignitami, kterým byla podávána doporučená dávka 150 mg dvakrát denně. Zvýšený počet tumorů buněk pankreatických ostrůvků související s dávkou byl pozorován s nízkou incidencí u samic potkanů při expozici do 0,4násobku expozice u člověka při doporučené dávce; u samic potkanů nebylo podobné zjištění při mezní expozici 0,62násobku pozorováno.

### Reprodukční a vývojová toxicita

Ve studii embryofetálního vývoje u potkanů byly pozorovány zvýšené ztráty embryí, malformace (absence ocasních obratlů a v některých případech také křížových obratlů), kosterní odchylky a nižší tělesná hmotnost plodu. Malformace byly pozorovány na základě hodnot AUC při expozicích od 12násobku expozice u člověka. Účinky na embryofetální vývoj nebyly studovány u jiného druhu.

V 2- až 13týdenních studiích s opakovaným podáváním u psů a potkanů byla pozorována degenerace semenotvorných kanálků ve varlatech, tento účinek však nebyl pozorován ve studiích trvajících 26 týdnů a déle. Ve studii fertility u samic potkanů bylo pozorováno snížení hmotnosti nadvarlat a varlat, avšak nebyly pozorovány nežádoucí účinky na ukazatele páření nebo fertility ani degenerace nebo úbytek spermatogeneze. Fertilita samic nebyla u potkanů ovlivněna.

### Fototoxická

Hodnocení možné fototoxicity v buněčné linii BALB/c 3T3 myších embryonálních fibroblastů bylo neprůkazné pro idelalisib v důsledku cytotoxicity v *in vitro* testu. Hlavní metabolit GS-563117 může zvyšovat fototoxicitu, pokud jsou buňky současně vystaveny UVA záření. Existuje potenciální riziko, že idelalisib může prostřednictvím svého hlavního metabolitu GS-563117 způsobit fotosenzitivitu u léčených pacientů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza  
Hyprolóza (E 463)  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)  
Makrogol 3350 (E 1521)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Mastek (E 553B)  
Červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.



### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z polyetylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 60 potahovaných tablet a polyesterovou vatu.

Krabička obsahuje 1 lahvičku.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/14/938/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. září 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 8 měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
Žadatel má předložit závěrečnou studijní zprávu pro prodlouženou studii fáze 3, GS-US-312-0117, hodnotící účinnost a bezpečnost idelalisibu (GS-1101) v kombinaci s rituximabem u dříve léčené CLL. Je třeba předložit aktualizované údaje týkající se PFS, OS a trvání odpovědi u pacientů s delecí 17p/mutací <i>TP53</i> nebo bez delecce 17p/mutace <i>TP53</i> a u celkové populace.	31. prosince 2018
Žadatel má předložit závěrečnou studijní zprávu pro studii fáze 2, 101-09, hodnotící účinnost a bezpečnost idelalisibu u pacientů s indolentním NHL z B-buněk refrakterním na rituximab a alkylační látky. Je třeba předložit aktualizované výsledky týkající se bezpečnosti a účinnosti, včetně celkového přežití, a aktualizované údaje z analýz pacientů s výchozí lymfopenií.	30. června 2019
Žadatel má předložit závěrečnou studijní zprávu pro prodlouženou studii 101-99.	31. prosince 2018

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****OZNAČENÍ NA KRABÍČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zydelig 100 mg potahované tablety  
idelalisibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje idelalisibum 100 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Obsahuje oranžovou žlut' (E 110), pro další informace viz příbalovou informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety  
60 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/938/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zydelig 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zydelig 100 mg potahované tablety  
Idelalisibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje idelalisibum 100 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje oranžovou žlut' (E 110), pro další informace viz příbalovou informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety  
60 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/938/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**OZNAČENÍ NA KRABÍČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zydelig 150 mg potahované tablety  
Idelalisibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje idelalisibum 150 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety  
60 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/938/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zydelig 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC: {číslo}  
SN: {číslo}  
NN: {číslo}

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA LAHVIČKU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zydelig 150 mg potahované tablety  
Idelalisibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje idelalisibum 150 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety  
60 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/938/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Zydelig 100 mg potahované tablety Idelalisibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zydelig a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zydelig užívat
3. Jak se přípravek Zydelig užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zydelig uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Zydelig a k čemu se používá

Zydelig je protinádorový léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku idelalisib. Účinkuje tak, že blokuje účinky enzymu, který se podílí na množení a přežívání určitých bílých krvinek nazývaných lymfocyty. Protože je aktivita tohoto enzymu v určitých rakovinných bílých krvinkách zvýšena, jeho blokováním přípravek Zydelig usmrcuje rakovinné buňky a snižuje jejich počet.

Přípravek Zydelig je možné používat k léčbě dvou různých druhů rakoviny:

##### **Chronické lymfatické leukémie**

*Chronická lymfatická leukémie* (CLL) je rakovina typu bílých krvinek nazývaných B-lymfocyty. U tohoto onemocnění se lymfocyty příliš rychle množí a žijí příliš dlouho, takže v krvi jich koluje příliš mnoho.

V případě CLL se léčba přípravkem Zydelig používá v kombinaci s jiným léčivým přípravkem (rituximabem nebo ofatumumabem) u pacientů, kteří mají určité vysoce rizikové faktory, nebo u pacientů, u kterých se rakovina vrátila po minimálně jedné předchozí léčbě.

##### **Folikulárního lymfomu**

*Folikulární lymfom* (FL) je rakovina typu bílých krvinek nazývaných B-lymfocyty. U folikulárního lymfomu se B-lymfocyty příliš rychle množí a žijí příliš dlouho, takže v lymfatických uzlinách je jich příliš mnoho. V případě FL se přípravek Zydelig používá samostatně u pacientů, jejichž rakovina nereagovala na léčbu dvěma předchozími typy léčby rakoviny.



## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zydelig užívat

### Neužívejte přípravek Zydelig

- jestliže jste **alergický(á)** na idelalisib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).  
→ Pokud se Vás to týká, **porad'te se se svým lékařem.**

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Zydelig se porad'te se svým lékařem. Sdělte svému lékaři,

- jestliže máte problémy s játry,
- jestliže máte jakékoli jiné zdravotní potíže nebo onemocnění (zejména infekci nebo horečku).

U pacientů užívajících přípravek Zydelig se vyskytly závažné a smrtelné infekce. Během léčby přípravkem Zydelig užívejte také další přípravek, který Vám předepíše lékař, aby se zabránilo vzniku infekce. Lékař bude sledovat, zda se u Vás neprojevují známky infekce. Informujte ihned svého lékaře, pokud během užívání přípravku Zydelig onemocníte (zejména pokud budete mít horečku, kašel nebo obtíže s dýcháním).

Ihned informujte svého lékaře, pokud si všimnete nebo si na Vás někdo všimne: ztráty paměti, problémů s přemýšlením, obtíží při chůzi nebo ztráty zraku – může to být způsobeno velmi vzácnou, ale závažnou mozkovou infekcí, která může vést k úmrtí (progresivní multifokální leukoencefalopatie neboli PML).

Před léčbou přípravkem Zydelig a během této léčby **budete potřebovat pravidelná vyšetření krve.** Ta slouží k zjištění toho, že nemáte infekci, že Vaše játra správně fungují a že Váš krevní obraz je normální. Pokud to bude nutné, lékař může rozhodnout, že léčbu na nějakou dobu přeruší, než opět zahájí léčbu stejnou nebo nižší dávkou. Váš lékař může také rozhodnout, že léčbu přípravkem Zydelig trvale ukončí.

Přípravek Zydelig může způsobit těžký průjem. Při prvních známkách průjmu o tom okamžitě informujte svého lékaře.

Přípravek Zydelig může způsobit zánět plic. Okamžitě sdělte svému lékaři,

- jestliže se u Vás objeví kašel nebo se kašel zhorší,
- jestliže se u Vás objeví dušnost nebo obtíže s dýcháním.

Těžké případy tvorby puchýřů na pokožce byly hlášeny u některých osob, kterým byl přípravek Zydelig podáván současně s jinými přípravky, o nichž je známo, že mohou vyvolat potenciálně život ohrožující stavy. Puchýře se mohou vytvářet také na sliznici úst, pohlavních orgánů a/nebo očí. Odlupování kůže může vést k závažné infekci. Okamžitě sdělte svému lékaři:

- jestliže máte zarudlou kůži a tvoří se na ní puchýře,
- jestliže máte otok a puchýře na sliznici úst, pohlavních orgánů a/nebo očí.

Laboratorní vyšetření mohou ukázat zvýšený počet bílých krvinek (zvaných „lymfocyty“) v krvi během několika prvních týdnů léčby. To se očekává a tento stav může trvat několik měsíců. Obvykle to neznamena, že by se Vaše nádorové krevní onemocnění zhoršilo. Lékař Vám před léčbou přípravkem Zydelig nebo během ní zkontroluje krevní obraz a ve vzácných případech předepíše jiný léčivý přípravek. Požádejte svého lékaře, aby Vám vysvětlil výsledky vyšetření.

### Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím ve věku do 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

### Další léčivé přípravky a přípravek Zydelig

**Přípravek Zydelig se nemá užívat spolu s jinými přípravky, pokud Vám lékař nesdělil, že je to bezpečné.**

**Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.** Je to nesmírně důležité, protože užívání více než jednoho léku současně může zesílit nebo zeslabit účinky těchto léků.

Užívání přípravku Zydelig současně s některými léky může způsobit, že tyto léky přestanou správně účinkovat nebo že se zhorší jejich nežádoucí účinky. Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z následujících přípravků:

- **alfuzosin**, lék používaný k léčbě zvětšené prostaty
- **dabigatran, warfarin**, léky používané k ředění krve
- **amiodaron, bepridil, disopyramid, lidokain, chinidin**, léky používané k léčbě problémů se srdcem
- **dihydroergotamin, ergotamin**, léky používané k léčbě migrény
- **cisaprid**, lék používaný ke zmírnění určitých žaludečních problémů
- **pimozid**, lék používaný k léčbě neobvyklých myšlenek nebo pocitů
- **midazolam, triazolam**, užívané ústy ke zlepšení spánku a/nebo zmírnění úzkosti
- **kvetiapin**, lék používaný k léčbě schizofrenie, bipolární poruchy a závažné depresivní poruchy
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin**, léky používané k léčbě vysokého krevního tlaku a problémů se srdcem
- **bosentan**, lék používaný k léčbě plicní arteriální hypertenze
- **sildenafil, tadalafil**, léky používané k léčbě impotence a plicní hypertenze, onemocnění plic, které způsobuje potíže s dýcháním
- **budesonid, flutikason**, léky používané k léčbě senné rýmy a astmatu a **salmeterol**, používaný k léčbě astmatu
- **rifabutin**, lék používaný k léčbě bakteriálních infekcí, včetně tuberkulózy
- **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol**, léky používané k léčbě plísňových infekcí
- **boceprevir, telaprevir**, léky používané k léčbě hepatitidy (žloutenky) C
- **karbamazepin, S-mefenytin, fenytoin**, léky používané k prevenci epileptických záchvatů
- **rifampicin**, lék používaný k prevenci a léčbě tuberkulózy a jiných infekcí
- **třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)**, rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a úzkosti
- **alfentanil, fentanyl, metadon, buprenorfin/naloxon**, léky používané k úlevě od bolesti
- **cyklosporin, sirolimus, takrolimus**, léky používané k potlačení imunitní reakce těla po transplantaci
- **kolchicin**, lék používaný k léčbě dny
- **trazodon**, lék používaný k léčbě deprese
- **bupiron, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, léky používané k léčbě poruch nervového systému
- **dasatinib, nilotinib, paklitaxel, vinblastin, vinkristin**, léky používané k léčbě rakoviny
- **ústy užívanou nebo implantovanou hormonální antikoncepci**, používanou k zabránění otěhotnění
- **klarithromycin, telithromycin**, léky používané k léčbě bakteriálních infekcí
- **atorvastatin, lovastatin, simvastatin**, léky používané ke snížení hladiny cholesterolu

K léčbě CLL může být Zydelig předepsán v kombinaci s jinými přípravky. Je nesmírně důležité, abyste si přečetl(a) také příbalové informace, které jsou součástí balení těchto přípravků.

Poradte se se svým lékařem, máte-li jakékoli otázky týkající se kteréhokoli z Vašich léků.

#### **Těhotenství a kojení**

- **Přípravek Zydelig se nesmí užívat v těhotenství.** Údaje o bezpečnosti tohoto přípravku u těhotných žen nejsou k dispozici.
- Během léčby přípravkem Zydelig a 1 měsíc po posledním podání přípravku **používejte spolehlivou metodu antikoncepce**, abyste zabránila otěhotnění.

- **Přípravek Zydelig může snížit účinnost antikoncepční „pilulky“ a implantované hormonální antikoncepce.** Během užívání přípravku Zydelig a 1 měsíc po posledním podání přípravku musíte používat také bariérovou metodu antikoncepce, jako jsou kondomy nebo nitroděložní tělísko.
- **Pokud otěhotníte, okamžitě to sdělte svému lékaři.**

**Během užívání přípravku Zydelig nesmíte kojít.** Jestliže v současné době kojíte, poraďte se před zahájením léčby se svým lékařem. Není známo, zda se léčivá látka obsažená v přípravku Zydelig vylučuje do lidského mateřského mléka.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Je nepravděpodobné, že by přípravek Zydelig ovlivňoval Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Zydelig obsahuje oranžovou žlut' (E 110)**

Jestliže máte alergii na oranžovou žlut' (E 110), sdělte to svému lékaři. Přípravek Zydelig obsahuje oranžovou žlut', která může způsobovat alergické reakce.

## **3. Jak se přípravek Zydelig užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

**Doporučená dávka** je 150 mg ústy, dvakrát denně. Jestliže se však u Vás vyskytnou určité nežádoucí účinky, může lékař tuto dávku snížit na 100 mg dvakrát denně.

Přípravek Zydelig lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

**Tabletu spolkněte celou.** Tablety nekousejte ani nedrťte. Pokud máte problémy s polykáním tablet, sdělte to svému lékaři.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Zydelig, než jste měl(a)**

Jestliže jste omylem užil(a) více přípravku Zydelig, než je doporučená dávka, může u Vás být zvýšené riziko výskytu nežádoucích účinků tohoto přípravku (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*).

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost. Vezměte si s sebou lahvičku a tuto příbalovou informaci, abyste mohl(a) snadno popsat, jaké léky jste užil(a).

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Zydelig**

Snažte se nevynechat žádnou dávku přípravku Zydelig. Jestliže vynecháte dávku a uplynulo méně než 6 hodin od doby, kdy jste ji měl(a) užít, vynechanou dávku ihned užijte. Poté užijte následující dávku v obvyklou dobu. Jestliže vynecháte dávku a uplynulo více než 6 hodin od doby, kdy jste ji měl(a) užít, počkejte a užijte následující dávku v obvyklou dobu.

### **Nepřestávejte užívat přípravek Zydelig**

Nepřestávejte užívat tento léčivý přípravek, pokud Vám to neřekne Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Některé nežádoucí účinky mohou být závažné.**

**PŘESTAŇTE přípravek Zydelig užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví některé z následujících příznaků:**

- zarudnutí pokožky a tvorba puchýřů na pokožce,
- otok a puchýře na sliznici úst, pohlavních orgánů a/nebo očí.

**Další nežádoucí účinky**

**Velmi časté nežádoucí účinky**

*(mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob)*

- průjem/zánět tlustého střeva
- vyrážka
- změny počtu bílých krvinek
- infekce
- horečka

*Krevní testy mohou také ukázat:*

- zvýšení hladin jaterních enzymů v krvi

**Časté nežádoucí účinky**

*(mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)*

- zánět plic
- porucha funkce jater

*Krevní testy mohou také ukázat:*

- zvýšení hladin tuku v krvi

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Zydelig uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

**Co přípravek Zydelig obsahuje**

- **Léčivou látkou je idelalisibum.** Jedna potahovaná tableta obsahuje idelalisibum 100 mg.

- **Dalšími složkami jsou:**

*Jádro tablety:*

Mikrokrytalická celulóza, hyprolóza (E 463), sodná sůl kroskarmelózy, sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát.

*Potahová vrstva tablety:*

Polyvinylalkohol (E 1203), makrogol 3350 (E 1521), oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553B), oranžová žlut<sup>2</sup> (E 110).

### **Jak přípravek Zydelig vypadá a co obsahuje toto balení**

Potahované tablety jsou oranžové, oválné tablety s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.

Dostupná je následující velikost balení: krabička obsahující 1 plastovou lahvičku s 60 potahovanými tabletami.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irsko

### **Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd  
Tel: + 44 (0) 8000 113700

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Zydelig 150 mg potahované tablety** Idelalisibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Zydelig a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zydelig užívat
3. Jak se přípravek Zydelig užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zydelig uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Zydelig a k čemu se používá**

Zydelig je protinádorový léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku idelalisib. Účinkuje tak, že blokuje účinky enzymu, který se podílí na množení a přežívání určitých bílých krvinek nazývaných lymfocyty. Protože je aktivita tohoto enzymu v určitých rakovinných bílých krvinkách zvýšena, jeho blokováním přípravek Zydelig usmrcuje rakovinné buňky a snižuje jejich počet.

Přípravek Zydelig je možné používat k léčbě dvou různých druhů rakoviny:

##### **Chronické lymfatické leukémie**

*Chronická lymfatická leukémie* (CLL) je rakovina typu bílých krvinek nazývaných B-lymfocyty. U tohoto onemocnění se lymfocyty příliš rychle množí a žijí příliš dlouho, takže v krvi jich koluje příliš mnoho.

V případě CLL se léčba přípravkem Zydelig používá v kombinaci s jiným léčivým přípravkem (rituximabem nebo ofatumumabem) u pacientů, kteří mají určité vysoce rizikové faktory, nebo u pacientů, u kterých se rakovina vrátila po minimálně jedné předchozí léčbě.

##### **Folikulárního lymfomu**

*Folikulární lymfom* (FL) je rakovina typu bílých krvinek nazývaných B-lymfocyty. U folikulárního lymfomu se B-lymfocyty příliš rychle množí a žijí příliš dlouho, takže v lymfatických uzlinách je jich příliš mnoho. V případě FL se přípravek Zydelig používá samostatně u pacientů, jejichž rakovina nereagovala na léčbu dvěma předchozími typy léčby rakoviny.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zydelig užívat

### Neužívejte přípravek Zydelig

- jestliže jste **alergický(á)** na idelalisib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).  
→ Pokud se Vás to týká, **porad'te se se svým lékařem.**

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Zydelig se porad'te se svým lékařem. Sdělte svému lékaři,

- jestliže máte problémy s játry,
- jestliže máte jakékoli jiné zdravotní potíže nebo onemocnění (zejména infekci nebo horečku).

U pacientů užívajících přípravek Zydelig se vyskytly závažné a smrtelné infekce. Během léčby přípravkem Zydelig užívejte také další přípravek, který Vám předepíše lékař, aby se zabránilo vzniku infekce. Lékař bude sledovat, zda se u Vás neprojevují známky infekce. Informujte ihned svého lékaře, pokud během užívání přípravku Zydelig onemocníte (zejména pokud budete mít horečku, kašel nebo obtíže s dýcháním).

Ihned informujte svého lékaře, pokud si všimnete nebo si na Vás někdo všimne: ztráty paměti, problémů s přemýšlením, obtíží při chůzi nebo ztráty zraku – může to být způsobeno velmi vzácnou, ale závažnou mozkovou infekcí, která může vést k úmrtí (progresivní multifokální leukoencefalopatie neboli PML).

Před léčbou přípravkem Zydelig a během této léčby **budete potřebovat pravidelná vyšetření krve.** Ta slouží k zjištění toho, že nemáte infekci, že Vaše játra správně fungují a že Váš krevní obraz je normální. Pokud to bude nutné, lékař může rozhodnout, že léčbu na nějakou dobu přeruší, než opět zahájí léčbu stejnou nebo nižší dávkou. Váš lékař může také rozhodnout, že léčbu přípravkem Zydelig trvale ukončí.

Přípravek Zydelig může způsobit těžký průjem. Při prvních známkách průjmu o tom okamžitě informujte svého lékaře.

Přípravek Zydelig může způsobit zánět plic. Okamžitě sdělte svému lékaři,

- jestliže se u Vás objeví kašel nebo se kašel zhorší,
- jestliže se u Vás objeví dušnost nebo obtíže s dýcháním.

Těžké případy tvorby puchýřů na pokožce byly hlášeny u některých osob, kterým byl přípravek Zydelig podáván současně s jinými přípravky, o nichž je známo, že mohou vyvolat potenciálně život ohrožující stavy. Puchýře se mohou vytvářet také na sliznici úst, pohlavních orgánů a/nebo očí. Odlupování kůže může vést k závažné infekci. Okamžitě sdělte svému lékaři:

- jestliže máte zarudlou kůži a tvoří se na ní puchýře,
- jestliže máte otok a puchýře na sliznici úst, pohlavních orgánů a/nebo očí.

Laboratorní vyšetření mohou ukázat zvýšený počet bílých krvinek (zvaných „lymfocyty“) v krvi během několika prvních týdnů léčby. To se očekává a tento stav může trvat několik měsíců. Obvykle to neznamena, že by se Vaše nádorové krevní onemocnění zhoršilo. Lékař Vám před léčbou přípravkem Zydelig nebo během ní zkontroluje krevní obraz a ve vzácných případech Vám předepíše jiný léčivý přípravek. Požádejte svého lékaře, aby Vám vysvětlil výsledky vyšetření.

### Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím ve věku do 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

### Další léčivé přípravky a přípravek Zydelig

**Přípravek Zydelig se nemá užívat spolu s jinými přípravky, pokud Vám lékař nesdělil, že je to bezpečné.**



**Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.** Je to nesmírně důležité, protože užívání více než jednoho léku současně může zesílit nebo zeslabit účinky těchto léků.

Užívání přípravku Zydelig současně s některými léky může způsobit, že tyto léky přestanou správně účinkovat nebo že se zhorší jejich nežádoucí účinky. Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z následujících přípravků:

- **alfuzosin**, lék používaný k léčbě zvětšené prostaty
- **dabigatran, warfarin**, léky používané k ředění krve
- **amiodaron, bepridil, disopyramid, lidokain, chinidin**, léky používané k léčbě problémů se srdcem
- **dihydroergotamin, ergotamin**, léky používané k léčbě migrény
- **cisaprid**, lék používaný ke zmírnění určitých žaludečních problémů
- **pimozid**, lék používaný k léčbě neobvyklých myšlenek nebo pocitů
- **midazolam, triazolam**, užívané ústy ke zlepšení spánku a/nebo zmírnění úzkosti
- **kvetiapin**, lék používaný k léčbě schizofrenie, bipolární poruchy a závažné depresivní poruchy
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin**, léky používané k léčbě vysokého krevního tlaku a problémů se srdcem
- **bosentan**, lék používaný k léčbě plicní arteriální hypertenze
- **sildenafil, tadalafil**, léky používané k léčbě impotence a plicní hypertenze, onemocnění plic, které způsobuje potíže s dýcháním
- **budesonid, flutikason**, léky používané k léčbě senné rýmy a astmatu a **salmeterol**, používaný k léčbě astmatu
- **rifabutin**, lék používaný k léčbě bakteriálních infekcí, včetně tuberkulózy
- **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol**, léky používané k léčbě plísňových infekcí
- **boceprevir, telaprevir**, léky používané k léčbě hepatitidy (žloutenky) C
- **karbamazepin, S-mefenytin, fenytoin**, léky používané k prevenci epileptických záchvatů
- **rifampicin**, lék používaný k prevenci a léčbě tuberkulózy a jiných infekcí
- **třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)**, rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a úzkosti
- **alfentanil, fentanyl, metadon, buprenorfin/naloxon**, léky používané k úlevě od bolesti
- **cyklosporin, sirolimus, takrolimus**, léky používané k potlačení imunitní reakce těla po transplantaci
- **kolchicin**, lék používaný k léčbě dny
- **trazodon**, lék používaný k léčbě deprese
- **bupiron, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, léky používané k léčbě poruch nervového systému
- **dasatinib, nilotinib, paklitaxel, vinblastin, vinkristin**, léky používané k léčbě rakoviny
- **ústy užívanou nebo implantovanou hormonální antikoncepci**, používanou k zabránění otěhotnění
- **klarithromycin, telithromycin**, léky používané k léčbě bakteriálních infekcí
- **atorvastatin, lovastatin, simvastatin**, léky používané ke snížení hladiny cholesterolu

K léčbě CLL může být Zydelig předepsán v kombinaci s jinými přípravky. Je nesmírně důležité, abyste si přečetl(a) také příbalové informace, které jsou součástí balení těchto přípravků.

Poradte se se svým lékařem, máte-li jakékoli otázky týkající se kteréhokoli z Vašich léků.

#### **Těhotenství a kojení**

- **Přípravek Zydelig se nesmí užívat v těhotenství.** Údaje o bezpečnosti tohoto přípravku u těhotných žen nejsou k dispozici.
- Během léčby přípravkem Zydelig a 1 měsíc po posledním podání přípravku **používejte spolehlivou metodu antikoncepce**, abyste zabránila otěhotnění.

- **Přípravek Zydelig může snížit účinnost antikoncepční „pilulky“ a implantované hormonální antikoncepce.** Během užívání přípravku Zydelig a 1 měsíc po posledním podání přípravku musíte používat také bariérovou metodu antikoncepce, jako jsou kondomy nebo nitroděložní tělíčko.
- **Pokud otěhotníte, okamžitě to sdělte svému lékaři.**

**Během užívání přípravku Zydelig nesmíte kojít.** Jestliže v současné době kojíte, poraďte se před zahájením léčby se svým lékařem. Není známo, zda se léčivá látka obsažená v přípravku Zydelig vylučuje do lidského mateřského mléka.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Je nepravděpodobné, že by přípravek Zydelig ovlivňoval Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **3. Jak se přípravek Zydelig užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

**Doporučená dávka** je 150 mg ústy, dvakrát denně. Jestliže se však u Vás vyskytnou určité nežádoucí účinky, může lékař tuto dávku snížit na 100 mg dvakrát denně.

Přípravek Zydelig lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

**Tabletu spolkněte celou.** Tablety nekousejte ani nedrtěte. Pokud máte problémy s polykáním tablet, sdělte to svému lékaři.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Zydelig, než jste měl(a)**

Jestliže jste omylem užil(a) více přípravku Zydelig, než je doporučená dávka, může u Vás být zvýšené riziko výskytu nežádoucích účinků tohoto přípravku (viz bod 4, *Možné nežádoucí účinky*).

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost. Vezměte si s sebou lahvičku a tuto příbalovou informaci, abyste mohl(a) snadno popsat, jaké léky jste užil(a).

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Zydelig**

Snažte se nevynechat žádnou dávku přípravku Zydelig. Jestliže vynecháte dávku a uplynulo méně než 6 hodin od doby, kdy jste ji měl(a) užít, vynechanou dávku ihned užijte. Poté užijte následující dávku v obvyklou dobu. Jestliže vynecháte dávku a uplynulo více než 6 hodin od doby, kdy jste ji měl(a) užít, počkejte a užijte následující dávku v obvyklou dobu.

### **Nepřestávejte užívat přípravek Zydelig**

Nepřestávejte užívat tento léčivý přípravek, pokud Vám to neřekne Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Některé nežádoucí účinky mohou být závažné.**

**PŘESTAŇTE přípravek Zydelig užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví některé z následujících příznaků:**

- zarudnutí pokožky a tvorba puchýřů na pokožce,
- otok a puchýře na sliznici úst, pohlavních orgánů a/nebo očí.

## Další nežádoucí účinky

### Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob)

- průjem/zánět tlustého střeva
- vyrážka
- změny počtu bílých krvinek
- infekce
- horečka

*Krevní testy mohou také ukázat:*

- zvýšení hladin jaterních enzymů v krvi

### Časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)

- zánět plic
- porucha funkce jater

*Krevní testy mohou také ukázat:*

- zvýšení hladin tuku v krvi

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Zydelig uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Zydelig obsahuje

- **Léčivou látkou je** idelalisibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje idelalisibum 150 mg.
- **Dalšími složkami jsou:**  
*Jádro tablety:*  
Mikrokrytalická celulóza, hyprolóza (E 463), sodná sůl kroskarmelózy, sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát.

*Potahová vrstva tablety:*

Polyvinylalkohol (E 1203), makrogol 3350 (E 1521), oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553B), červený oxid železitý (E 172).

### **Jak přípravek Zydelig vypadá a co obsahuje toto balení**

Potahované tablety jsou růžové, oválné tablety s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „150“ na druhé straně.

Dostupná je následující velikost balení: krabička obsahující 1 plastovou lahvičku s 60 potahovanými tabletami.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irsko

### **Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd  
Tel: + 44 (0) 8000 113700

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>