

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Zydelig 100 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg idelalisiba.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom: Jedna tableta sadrži 0,1 mg boje sunset yellow FCF (E110) (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Narančasta, ovalna filmom obložena tableta, dimenzija 9,7 x 6,0 mm, s utisnutom oznakom "GSI" s jedne i "100" s druge strane.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Zydelig je indiciran u kombinaciji s anti-CD20 monoklonskim protutijelom (rituksimabom ili ofatumumabom) za liječenje odraslih pacijenata s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL):

- koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju (vidjeti dio 4.4) ili
- kao prva linija liječenja u prisutnosti delecije 17p ili mutacije *TP53* u pacijenata koji nisu pogodni za druge terapije (vidjeti dio 4.4).

Zydelig je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih pacijenata s folikularnim limfomom (FL) refrakternim na dvije prethodne linije liječenja (vidjeti dio 4.4).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Zydeligom treba provoditi liječnik s iskustvom u primjeni antitumorske terapije.

#### Doziranje

Preporučena doza Zydeliga je 150 mg, uzeta peroralno, dva puta dnevno. Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Ako pacijent propusti uzeti dozu Zydeliga i sjeti se unutar 6 sati od vremena kad je obično uzima, treba uzeti propuštenu dozu što prije i nastaviti s uobičajenim rasporedom uzimanja lijeka. Ako je od propuštene doze prošlo više od 6 sati, ne treba uzeti propuštenu dozu nego jednostavno nastaviti uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu doziranja.

#### Prilagodba doze

##### *Povišena razina jetrenih transaminaza*

Liječenje Zydeligom mora se prekinuti u slučaju povišenja vrijednosti aminotransferaza 3. ili 4. stupnja (alanin aminotransferaza [ALT]/aspartat aminotransferaza [AST] > 5 x iznad gornje granice

normale [GGN]). Kada se vrijednosti vrate na 1. stupanj ili niže ( $ALT/AST \leq 3 \times GGN$ ), može se nastaviti liječenje dozom od 100 mg dva puta dnevno.

Ako se povišenje ne ponovi, doza se može ponovno povećati na 150 mg dva puta dnevno, prema procjeni nadležnog liječnika.

Ako se povišenje ponovi, liječenje Zydeligom mora se prekinuti sve dok se vrijednosti ne vrate na 1. stupanj ili niže, nakon čega se može razmotriti ponovno uvođenje 100 mg dva puta dnevno, prema procjeni liječnika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

#### *Proljev/kolitis*

Liječenje Zydeligom mora se prekinuti u slučaju proljeva/kolitisa 3. ili 4. stupnja. Kada se proljev/kolitis povuče na 1. stupanj ili niže, može se nastaviti liječenje dozom od 100 mg dva puta dnevno. Ako se proljev/kolitis ne javi ponovo, doza se može povećati na 150 mg dva puta dnevno, prema procjeni nadležnog liječnika (vidjeti dio 4.8).

#### *Pneumonitis*

Liječenje Zydeligom mora se prekinuti u slučaju sumnje na pneumonitis. Kada se pneumonitis povuče i ako bude prikladno ponoviti liječenje, može se razmotriti nastavak liječenja dozom od 100 mg dva puta dnevno. Liječenje Zydeligom mora se trajno prekinuti u slučaju umjerenog ili teškog simptomatskog pneumonitisa ili organizirajuće pneumonije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

#### *Osip*

Liječenje Zydeligom mora se prekinuti u slučaju osipa 3. ili 4. stupnja. Kada se osip povuče na 1. stupanj ili niže, može se nastaviti liječenje dozom od 100 mg dva puta dnevno. Ako se osip ne javi ponovo, doza se može povećati na 150 mg dva puta dnevno, prema procjeni nadležnog liječnika (vidjeti dio 4.8).

#### *Neutropenija*

Liječenje Zydeligom treba prekinuti sve dok je u pacijenata apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od 500 po  $mm^3$ . ABN treba pratiti najmanje jedanput tjedno sve dok ne bude  $\geq 500$  po  $mm^3$ , kada se liječenje može nastaviti u dozi od 100 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.4).

<b>ABN 1000 do &lt; 1500/<math>mm^3</math></b>	<b>ABN 500 do &lt; 1000/<math>mm^3</math></b>	<b>ABN &lt; 500/<math>mm^3</math></b>
Održite doziranje Zydeligom.	Održite doziranje Zydeligom.  Pratite ABN najmanje jedanput tjedno.	Prekinite doziranje Zydeligom.  Pratite ABN najmanje jedanput tjedno sve dok ne bude $\geq 500/mm^3$ , a zatim možete nastaviti s primjenom Zydeligom u dozi od 100 mg dvaput na dan.

#### *Posebne populacije pacijenata*

##### *Stariji*

Nije potrebna posebna prilagodba doze za starije pacijente (u dobi od  $\geq 65$  godina) (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze za pacijente s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze za početak liječenja Zydeligom u pacijenata s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre, ali se preporučuje pojačani nadzor zbog nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Nema dovoljno podataka za određivanje preporučenih doza za pacijente s teškim oštećenjem funkcije jetre. Zbog toga se preporučuje oprez i pojačani nadzor zbog nuspojava pri primjeni Zydela u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost Zydela u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Zydelig se uzima peroralno. Pacijente treba uputiti da tabletu progutaju cijelu. Filmom obložena tableta ne smije se žvakati ili drobiti. Filmom obložena tableta može se uzeti s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Ozbiljne infekcije

Liječenje Zydeligom ne smije se započeti u pacijenata u kojih postoji bilo kakav dokaz prisutnosti sustavne bakterijske, gljivične ili virusne infekcije.

Uz idelalisib su se pojavile ozbiljne i smrtonosne infekcije, uključujući oportunističke infekcije poput pneumonije izazvane uzročnikom *Pneumocystis jirovecii* (PJP) i infekcije citomegalovirusom (CMV). Profilaksu PJP-a stoga treba primjenjivati u svih pacijenata tijekom cijelog trajanja liječenja idelalisibom i tijekom razdoblja od 2 do 6 mjeseci nakon prekida liječenja. Trajanje profilakse nakon liječenja treba temeljiti na kliničkoj procjeni te se mogu uzeti u obzir rizični čimbenici u pacijenta kao što su istodobno liječenje kortikosteroidima ili produljena neutropenija (vidjeti dio 4.8).

Pacijente treba nadzirati zbog respiratornih znakova i simptoma tijekom cijelog trajanja liječenja. Pacijente treba upozoriti da odmah prijave nove respiratorne simptome.

Preporučuje se redovito kliničko i laboratorijsko praćenje zbog moguće pojave infekcije CMV-om u pacijenata s pozitivnim serološkim nalazom na CMV na početku liječenja idelalisibom ili s drugim dokazom ranije infekcije CMV-om. Potrebno je pažljivo nadzirati pacijente s CMV viremijom bez povezanih kliničkih znakova infekcije CMV-om. Za pacijente s dokazanom CMV viremijom i kliničkim znakovima infekcije CMV-om potrebno je razmotriti prekidanje liječenja idelalisibom sve dok se infekcija ne povuče. Ako se procijeni da koristi nastavljanja liječenja idelalisibom nadmašuju rizike, potrebno je razmotriti primjenu preemtivne terapije CMV-a.

Slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) prijavljeni su nakon primjene idelalisiba u kontekstu prethodnih ili istodobnih terapija imunosupresivima koje su bile povezane s PML-om. Liječnici trebaju uzeti u obzir PML u diferencijalnoj dijagnozi u bolesnika s novim ili pogoršanim neurološkim, kognitivnim ili bihevioralnim znakovima ili simptomima. Posumnja li se na PML, potrebno je provesti prikladne dijagnostičke pretrage i prekinuti liječenje dok se PML ne isključi. Ako postoji i najmanja sumnja, potrebno je razmotriti upućivanje neurologu i prikladne dijagnostičke pretrage na PML, uključujući snimanje MR-om, po mogućnosti s kontrastnim sredstvom, testiranje cerebrospinalne tekućine (CSF) na DNK JC virusa i ponovljene neurološke pretrage.

#### Neutropenija

U pacijenata liječenih idelalisibom pojavila se neutropenija 3. ili 4. stupnja nakon početka liječenja, uključujući febrilnu neutropeniju. Potrebno je pratiti krvnu sliku u svih pacijenata najmanje svaka 2 tjedna tijekom prvih 6 mjeseci liječenja idelalisibom, a najmanje jedanput tjedno dok je u pacijenata ABN manji od 1000 po mm<sup>3</sup> (vidjeti dio 4.2).

### Hepatotoksičnost

U kliničkim ispitivanjima idelalisiba uočena su povišenja vrijednosti ALT i AST 3. i 4. stupnja ( $> 5 \times \text{GGN}$ ). Također su zabilježena hepatocelularna oštećenja uključujući zatajenje jetre. Povećanja vrijednosti jetrenih transaminaza uglavnom su uočena unutar prvih 12 tjedana liječenja, te su bila reverzibilna ako se prekinulo uzimanje (vidjeti dio 4.2). U 26% pacijenata koji su nastavili liječenje idelalisibom u nižoj dozi, došlo je do ponovnog povišenja vrijednosti ALT/AST. U slučaju povišenja vrijednosti ALT/AST na 3. ili 4. stupanj, liječenje Zydeligom mora se prekinuti, a funkciju jetre treba pratiti. Liječenje se može nastaviti nižim dozama kada se vrijednosti vrate na 1. stupanj ili niže ( $\text{ALT/AST} \leq 3 \times \text{GGN}$ ).

Vrijednosti ALT, AST i ukupnog bilirubina moraju se pratiti u svih pacijenata svaka 2 tjedna u prva 3 mjeseca liječenja, a potom prema kliničkoj indikaciji. Ako se uoči povišenje vrijednosti ALT i/ili AST 2. stupnja ili više, nužan je tjedni nadzor vrijednosti ALT/AST i ukupnog bilirubina pacijenata sve dok se vrijednosti ne spuste na 1. stupanj ili niže.

### Proljev/kolitis

Slučajevi teškog kolitisa povezanog s primjenom lijeka pojavljivali su se relativno kasno (mjesecima) nakon početka liječenja, ponekad s brzim pogoršanjem, ali su se povukli unutar nekoliko tjedana od prekida uzimanja uz dodatno simptomatsko liječenje (npr. protuupalni lijekovi kao što je enterična formulacija budezonida).

Iskustva u liječenju pacijenata s ranijim upalnim bolestima crijeva vrlo su ograničena.

### Pneumonitis i organizirajuća pneumonija

Zabilježeni su slučajevi pneumonitisa i organizirajuće pneumonije (neki sa smrtnim ishodom) s idelalisibom. U pacijenata u kojih se jave ozbiljni plućni događaji liječenje idelalisibom treba prekinuti te je pacijenta potrebno pregledati kako bi se razjasnila etiologija. Ako su dijagnosticirani umjereni ili teški simptomatski pneumonitis ili organizirajuća pneumonija, potrebno je započeti prikladno liječenje te trajno prekinuti idelalisib.

### Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza

Zabilježeni su slučajevi Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN) sa smrtnim ishodima kada se idelalisib primjenjivao istovremeno s drugim lijekovima koji su povezani s tim sindromima. Ako se sumnja na SJS ili TEN, potrebno je odmah prekinuti primjenu idelalisiba i pacijenta odgovarajuće liječiti.

### CYP3A induktori

Izloženost idelalisibu može biti smanjena ako se primjenjuje istovremeno s CYP3A induktorima kao što su rifampicin, fenitoin, gospina trava (*Hypericum perforatum*) ili karbamazepin. Budući da smanjena koncentracija idelalisiba u plazmi može dovesti do smanjene djelotvornosti, treba izbjegavati istovremenu primjenu Zydeliga s umjerenim ili jakim CYP3A induktorima (vidjeti dio 4.5).

### CYP3A supstrati

Primarni metabolit idelalisiba, GS-563117, jaki je CYP3A4 inhibitor. Stoga idelalisib može ući u interakcije s lijekovima koje metabolizira CYP3A, što može dovesti do povećane serumske koncentracije drugog lijeka (vidjeti dio 4.5). Kad se idelalisib istovremeno primjenjuje s drugim lijekovima, potrebno je pročitati sažetke opisa svojstava (SPC) drugih lijekova zbog preporuka za istovremenu primjenu s CYP3A4 inhibitorima. Istovremenu primjenu idelalisiba s CYP3A supstratima koja može uzrokovati ozbiljne i/ili po život opasne nuspojave (npr. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimoziid, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam) treba izbjegavati i, ako je moguće, primijeniti druge lijekove, manje osjetljive na inhibiciju CYP3A4.

### Oštećenje funkcije jetre

U pacijenata s oštećenom funkcijom jetre preporučuje se pojačani nadzor zbog nuspojava budući da se u ovoj populaciji očekuje povećana izloženost, posebice u pacijenata s teškim oštećenjem funkcije

jetre. U klinička ispitivanja idelalisiba nisu bili uključeni pacijenti s teškim oštećenjem funkcije jetre. Potreban je oprez pri primjeni Zydela u ovoj populaciji.

#### Kronični hepatitis

Idelalisib nije ispitan u pacijenata s kroničnim aktivnim hepatitisom, uključujući virusni hepatitis. Potreban je oprez pri primjeni Zydela u pacijenata s aktivnim hepatitisom.

#### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju dok uzimaju idelalisib i još mjesec dana nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.6). Budući da trenutno nije poznato može li idelalisib smanjiti učinkovitost hormonske kontracepcije, žene koje uzimaju hormonsku kontracepciju trebaju dodatno koristiti i barijernu metodu kao drugi oblik kontracepcije.

#### Pomoćne tvari

Zydelig sadrži azo boju sunset yellow FCF (E110) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Idelalisib se primarno metabolizira putem aldehyd-oksidade, a u manjoj mjeri putem CYP3A i glukuronidacije (UGT1A4). Njegov primarni metabolit je GS-563117 koji nije farmakološki aktivan. Idelalisib i GS-563117 su supstrati za P-gp i BCRP.

#### Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku idelalisiba

##### *CYP3A induktori*

Kliničko ispitivanje interakcija lijekova pokazalo je da istovremena primjena jedne doze od 150 mg idelalisiba s rifampicinom (jakim CYP3A induktorom) izaziva smanjenje  $AUC_{inf}$  idelalisiba za ~75%. Istovremenu primjenu Zydela s umjerenim ili jakim CYP3A induktorima kao što su rifampicin, fenitoin, gospina trava ili karbamazepin treba izbjegavati, jer može dovesti do smanjenja djelotvornosti (vidjeti dio 4.4).

##### *CYP3A/P-gp inhibitori*

Kliničko ispitivanje interakcija lijekova pokazalo je da istovremena primjena jedne doze od 400 mg idelalisiba s 400 mg ketokonazola jednom dnevno (jakim CYP3A, P-gp i BCRP inhibitorom) izaziva porast  $C_{max}$  idelalisiba za 26% te porast  $AUC_{inf}$  za 79%. Smatra se da nije potrebna prilagodba početne doze idelalisiba kada se primjenjuje s CYP3A/P-gp inhibitorima, ali se preporučuje pojačani nadzor zbog nuspojava.

#### Učinak idelalisiba na farmakokinetiku drugih lijekova

##### *CYP3A supstrati*

Primarni metabolit idelalisiba, GS-563117, jaki je CYP3A inhibitor. Kliničko ispitivanje interakcija lijekova pokazalo je da istovremena primjena idelalisiba s midazolamom (osjetljivim supstratom za CYP3A) izaziva porast  $C_{max}$  midazolama za ~140% i  $AUC_{inf}$  za ~440% zbog inhibicije CYP3A metabolitom GS-563117. Istovremena primjena idelalisiba s CYP3A supstratima može povećati sistemsku izloženost takvim tvarima i pojačati ili produljiti njihovo terapijsko djelovanje i nuspojave. *In vitro* je CYP3A4 inhibicija bila ireverzibilna te se stoga očekuje da će za povratak normalne enzimske aktivnosti nakon prestanka primjene idelalisiba biti potrebno nekoliko dana.

Moguće interakcije između idelalisiba i istovremeno primijenjenih lijekova koji su CYP3A supstrati navedene su u tablici 1 (povećanje je označeno s“↑”). Taj popis nije konačan i svrha mu je da služi samo kao smjernica. Općenito, za preporuke o istovremenoj primjeni s CYP3A4 inhibitorima mora se pročitati SPC drugog lijeka (vidjeti dio 4.4).

**Tablica 1: Interakcije između idelalisiba i drugih lijekova koji su CYP3A supstrati**

Lijek	Očekivani učinak idelalisiba na razine lijeka	Klinička preporuka za istovremenu primjenu s idelalisibom
<b>ANTAGONISTI ALFA 1-ADRENORECEPTORA</b>		
Alfuzosin	↑ koncentracije u serumu	Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati s alfuzosinom.
<b>ANALGETICI</b>		
Fentanil, alfentanil, metadon, buprenorfin/nalokson	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se pažljivi nadzor zbog nuspojava (npr., respiratorna depresija, sedacija).
<b>ANTIARITMICI</b>		
Amiodaron, kinidin	↑ koncentracije u serumu	Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati s amiodaronom ili kinidinom.
Bepiridil, dizopiramid, lidokain	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se kliničko praćenje.
<b>ANTITUMORSKI LIJEKOVI</b>		
Inhibitori tirozin kinaze, kao što su dasatinib i nilotinib, također vinkristin i vinblastin	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se pažljivi nadzor tolerancije na ove antitumorske lijekove.
<b>ANTIKOAGULANSI</b>		
Varfarin	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se pratiti međunarodni normalizirani omjer (INR) pri istovremenoj primjeni i nakon prestanka liječenja idelalisibom.
<b>ANTI KONVULZIVI</b>		
Karbamazepin	↑ koncentracije u serumu	Potrebno je pratiti razine antikonvulzivnog lijeka.
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
Trazodon	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se pažljiva titracija doze antidepresiva i praćenje odgovora na antidepresiv.
<b>ANTIURICI</b>		
Kolhicin	↑ koncentracije u serumu	Može biti potrebno smanjiti dozu kolhicina. Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati s kolhicinom u pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.
<b>ANTIHIPERTENZIVI</b>		
Amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nikardipin	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se kliničko praćenje terapijskog učinka i nuspojava.
<b>ANTIINFJEKTIVI</b>		
<b>Antimikotici</b>		
Ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se kliničko praćenje.
<b>Antimikobakterici</b>		
Rifabutin	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se pojačan nadzor zbog nuspojava povezanih s rifabutinom uključujući neutropeniju i uveitis.
<b>Inhibitori HCV proteaze</b>		
Boceprevir, telaprevir	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se kliničko praćenje.

Lijek	Očekivani učinak idelalisiba na razine lijeka	Klinička preporuka za istovremenu primjenu s idelalisibom
<b>Makrolidni antibiotici</b>		
Klaritromicin, telitromicin	↑ koncentracije u serumu	Nije potrebna prilagodba doze klaritromicina kod pacijenata s normalnom funkcijom bubrega ili blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCl] 60-90 ml/min). Preporučuje se kliničko praćenje pacijenata s CrCl < 90 ml/min. U pacijenata s CrCl < 60 ml/min treba razmotriti alternativne antibakterijske lijekove.  Preporučuje se kliničko praćenje za telitromicin.
<b>ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI</b>		
Kvetiapin, pimoqid	↑ koncentracije u serumu	Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati s kvetiapienom ili pimoqidom.  Može se razmotriti primjena drugih lijekova, kao što je olanzapin.
<b>ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORA</b>		
Bosentan	↑ koncentracije u serumu	Potreban je oprez i pažljivo promatranje pacijenata zbog toksičnosti povezane s bosentanom.
<b>ERGOT ALKALOIDI</b>		
Ergotamin, dihidroergotamin	↑ koncentracije u serumu	Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati s ergotaminom ili dihidroergotaminom.
<b>LIJEKOVI ZA GASTROINTESTINALNI MOTILITET</b>		
Cisaprid	↑ koncentracije u serumu	Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati s cisapridom.
<b>GLUKOKORTIKOIDI</b>		
Inhalacijski/nazalni kortikosteroidi: Budezonid, flutikazon	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se kliničko praćenje.
Budezonid uziman peroralno	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se kliničko praćenje zbog znakova/simptoma pojačanih učinaka kortikosteroida.
<b>INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE</b>		
Lovastatin, simvastatin	↑ koncentracije u serumu	Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati s lovastatinom ili simvastatinom.
Atorvastatin	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se kliničko praćenje i može se razmotriti niža početna doza atorvastatina. Alternativno, može se razmotriti prebacivanje na pravastatin, rosuvastatin ili pitavastatin.
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
Ciklosporin, sirolimus, takrolimus	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se terapijsko praćenje.



Lijek	Očekivani učinak idelalisiba na razine lijeka	Klinička preporuka za istovremenu primjenu s idelalisibom
<b>INHALACIJSKI BETA AGONIST</b>		
Salmeterol	↑ koncentracije u serumu	Ne preporučuje se istovremena primjena salmeterola i idelalisiba. Ta kombinacija može dovesti do povećanog rizika od kardiovaskularnih nuspojava povezanih sa salmeterolom, uključujući produljenje QT intervala, palpitacije i sinusnu tahikardiju.
<b>INHIBITORI FOSFODIESTERAZE</b>		
Sildenafil	↑ koncentracije u serumu	Za plućnu arterijsku hipertenziju: Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati sa sildenafilom.
Tadalafil	↑ koncentracije u serumu	Potreban je oprez, uključujući razmatranje sniženja doze, kad se tadalafil primjenjuje istovremeno s idelalisibom.
Sildenafil, tadalafil	↑ koncentracije u serumu	Za erektilnu disfunkciju: Potreban je poseban oprez i može se razmotriti sniženje doze kad se sildenafil ili tadalafil propisuju s idelalisibom uz pojačan nadzor zbog nuspojava.
<b>SEDATIVI/HIPNOTICI</b>		
Midazolam (uziman peroralno), triazolam	↑ koncentracije u serumu	Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati s midazolamom (uzimanim peroralno) ili triazolamom.
Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se praćenje koncentracija sedativa/hipnotika i može se razmotriti sniženje doze.

#### *CYP2C8 supstrati*

*In vitro*, idelalisib je i inhibirao i inducirao CYP2C8, ali nije poznato prenosi li se to na *in vivo* učinak na CYP2C8 supstrate. Savjetuje se oprez ako se Zydelig primjenjuje zajedno s lijekovima uske terapijske širine koji su supstrati CYP2C8 (paklitaksel).

#### *Supstrati inducibilnih enzima (npr., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 i UGT)*

*In vitro*, idelalisib je inducirao nekoliko enzima pa se ne može isključiti rizik od smanjene izloženosti supstratima inducibilnih enzima kao što su CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 i UGT te posljedično tome njihove smanjene djelotvornosti. Savjetuje se oprez ako se Zydelig primjenjuje zajedno s lijekovima uske terapijske širine koji su supstrati ovih enzima (varfarin, fenitoin, S-mefenitoin).

#### *BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i P-gp supstrati*

Istovremena primjena višestrukih doza idelalisiba od 150 mg dva puta dnevno u zdravih ispitanika dovela je do izloženosti rosuvastatinu (AUC 90% CI: 87; 121) usporedive s izloženošću digoksinu (AUC 90% CI: 98; 111), što ukazuje na to da idelalisib nije klinički značajan inhibitor BCRP, OATP1B1/1B3 ili sistemskog P-gp. Ne može se isključiti rizik od P-gp inhibicije u gastrointestinalnom traktu, koja može dovesti do povećane izloženosti osjetljivim supstratima crijevnog P-gp, kao što je dabigatran eteksilat.

## Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi

Na temelju nalaza u životinja, idelalisib može uzrokovati oštećenje fetusa. Žene trebaju izbjegavati trudnoću dok uzimaju Zydelig i još mjesec dana nakon završetka liječenja. Stoga žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju dok uzimaju Zydelig i još mjesec dana nakon prestanka liječenja. Trenutno nije poznato može li idelalisib smanjiti učinkovitost hormonske kontracepcije pa stoga žene koje uzimaju hormonsku kontracepciju trebaju dodatno koristiti i barijernu metodu kao drugi oblik kontracepcije.

#### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni idelalisiba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Zydelig tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se idelalisib i njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Zydelig.

#### Plodnost

Nema podataka o utjecaju idelalisiba na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama ukazuju na mogućnost štetnog utjecaja idelalisiba na plodnost i fetalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Zydelig ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Procjena nuspojava temelji se na dva ispitivanja faze 3 (ispitivanju 312-0116 i ispitivanju 312-0119) i šest ispitivanja faze 1 i 2. Ispitivanje 312-0116 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u kojem je 110 ispitanika prethodno liječenih zbog KLL primalo idelalisib + rituksimab. Nadalje, 86 ispitanika u ovom ispitivanju koji su bili randomizirani da primaju placebo + rituksimab nastavilo je primati idelalisib kao monoterapiju u produžetku ispitivanja (ispitivanje 312-0117). Ispitivanje 312-0119 bilo je randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje u kojem su 173 ispitanika prethodno liječena zbog KLL primala idelalisib + ofatumumab. Ispitivanja faze 1 i 2 procjenjivala su sigurnost primjene idelalisiba u ukupno 535 ispitanika s hematološkim zloćudnim bolestima, uključujući 399 ispitanika koji su primali idelalisib (bilo koju dozu) kao monoterapiju i 136 ispitanika koji su primali idelalisib u kombinaciji s anti-CD20 monoklonskim protutijelom (rituksimabom ili ofatumumabom).

#### Tablični popis nuspojava

Zabilježene nuspojave pri uzimanju idelalisiba u monoterapiji ili u kombinaciji s anti-CD20 monoklonskim protutijelima (rituksimabom ili ofatumumabom) prikazane su u tablici 2. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 2: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u ispitanika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali idelalisib**

Nuspojava	Bilo koji stupanj	≥ 3. stupanj
<i>Infekcije i infestacije</i>		
Infekcije (uključujući pneumoniju izazvanu uzročnikom <i>Pneumocystis jirovecii</i> i infekciju CMV-om)*	vrlo često	vrlo često
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		
Neutropenija	vrlo često	vrlo često
Limfocitoza**	vrlo često	često
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja</i>		
Pneumonitis	često	često
Organizirajuća pneumonija	manje često	manje često
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		
Proljev/kolitis	vrlo često	vrlo često
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		
Povišene vrijednosti transaminaza	vrlo često	vrlo često
Hepatocelularno oštećenje	često	često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		
Osip***	vrlo često	često
Stevens-Johnsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza	rijetko	rijetko
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		
Vrućica	vrlo često	često
<i>Pretrage</i>		
Povišene vrijednosti triglicerida	vrlo često	često

\* Obuhvaćaju oportunističke infekcije kao i bakterijske i virusne infekcije poput pneumonije, bronhitisa i sepse.

\*\* Limfocitoza prouzročena idelalisibom ne smije se smatrati progresivnom bolešću u odsutnosti drugih kliničkih nalaza (vidjeti dio 5.1).

\*\*\* Uključuje preporučene izraze: ekfolijativni dermatitis, osip, eritematozni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritični osip, poremećaj kože i ekfolijativni osip.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Infekcije (vidjeti dio 4.4)*

U skupinama liječenim idelalisibom uočene su veće učestalosti svih infekcija, uključujući infekcije 3. i 4. stupnja, u usporedbi s kontrolnim skupinama u kliničkim ispitivanjima idelalisiba. Najčešće su bile uočene infekcije dišnog sustava i septički događaji. U mnogim slučajevima patogen nije bio identificiran; međutim, među onima koji su identificirani bili su i konvencionalni i oportunistički patogeni, uključujući PJP i CMV. Gotovo sve infekcije PJP-om, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, pojavile su se u odsutnosti profilakse PJP-a. Bilo je slučajeva PJP-a nakon prekida liječenja idelalisibom.

#### *Osip*

Osip je uglavnom bio blag do umjeren i doveo je do prekida liječenja u 1,7% ispitanika. U ispitivanjima 312-0116/0117 i 312-0119, osip (zabilježen kao ekfolijativni dermatitis, osip, eritematozni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritični osip i poremećaj kože) se pojavio u 28,3% ispitanika koji su primali idelalisib + anti-CD20 monoklonsko protutijelo (rituksimab ili ofatumumab) i 7,7% onih koji su primali samo anti-CD20 monoklonsko protutijelo (rituksimab ili ofatumumab). Od toga, u 4,9% ispitanika koji su primali idelalisib + anti-CD20 monoklonsko protutijelo (rituksimab ili ofatumumab) i 1,0% ispitanika koji su

primali samo anti-CD20 monoklonsko protutijelo (rituksimab ili ofatumumab) pojavio se osip 3. stupnja, a ni u jednog ispitanika nije se pojavila nuspojava 4. stupnja. Osip se obično povukao uz liječenje (npr. topikalni i/ili oralni steroidi, difenhidramin) i prekid uzimanja lijeka u teškim slučajevima (vidjeti dio 5.3, fototoksičnost).

*Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (vidjeti dio 4.4)*

Rijetko su se javili slučajevi SJS-a i TEN-a kada se idelalisib primjenjivao istovremeno s drugim lijekovima koji su povezani s tim sindromima (bendamustinom, rituksimabom, alopurinolom i amoksicilinom). SJS ili TEN javili su se unutar jednog mjeseca primjene kombinacije tih lijekova i rezultirali smrtnim ishodom.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

Ako dođe do predoziranja, pacijent mora biti pod nadzorom kako bi se uočili znakovi toksičnosti (vidjeti dio 4.8). Liječenje predoziranja Zydeligom obuhvaća opće suportivne mjere uključujući nadzor vitalnih znakova, kao i promatranje kliničkog statusa pacijenta.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, drugi antineoplastici, ATK oznaka: **L01XX47**

#### Mehanizam djelovanja

Idelalisib inhibira fosfatidil-inozitol-3-kinazu p110 $\delta$  (PI3K $\delta$ ), koja je pretjerano aktivna u zloćudnim bolestima B-stanica i ključna u brojnim signalnim putevima koji pokreću proliferaciju, preživljavanje, naseljavanje i zadržavanje zloćudnih stanica u limfnom tkivu i koštanoj srži. Idelalisib je selektivni inhibitor vezanja adenozin-5'-trifosfata (ATP-a) na katalitičku domenu PI3K $\delta$ , čime se inhibira fosforilacija fosfatidil-inozitola, ključnog lipidnog drugog glasnika, i sprečava fosforilacija kinaze Akt (protein kinaze B).

Idelalisib inducira apoptozu i inhibira proliferaciju staničnih linija dobivenih iz zloćudnih B-stanica te primarnih tumorskih stanica. Inhibicijom signalizacije preko receptora za kemokine CXCR4 i CXCR5 koje induciraju kemokini CXCL12 odnosno CXCL13, idelalisib inhibira naseljavanje i zadržavanje zloćudnih B-stanica u mikrookolinu tumora, uključujući limfno tkivo i koštanu srž.

U kliničkim ispitivanjima nisu utvrđena objašnjenja mehanizma za razvoj rezistencije na liječenje idelalisibom. Daljnja ispitivanja ove teme u trenutačnim ispitivanjima zloćudne bolesti B-stanica nisu planirana.

#### Farmakodinamički učinci

##### *Elektrokardiografija*

Učinak idelalisiba (150 mg i 400 mg) na QT/QTc interval ocijenjen je *crossover* ispitivanjem kontroliranim placeboom i pozitivnom kontrolom (moksifloksacin 400 mg) u 40 zdravih ispitanika. Pri dozi 2,7 puta većoj od najveće preporučene doze idelalisib nije produljio QT/QTc interval (tj., < 10 ms).

## *Limfocitoza*

Pri uvođenju idelalisiba opaženo je privremeno povećanje broja limfocita (tj. povećanje od  $\geq 50\%$  u odnosu na početnu vrijednost i iznad apsolutnog broja limfocita od  $5000/\mu\text{l}$ ). To je zabilježeno u približno dvije trećine pacijenata s KLL-om liječenih idelalisibom kao monoterapijom i jednoj četvrtini pacijenata s KLL-om liječenih idelalisibom u kombiniranoj terapiji. Izolirana limfocitoza obično započne tijekom prva 2 tjedna terapije idelalisibom i često je povezana sa smanjenjem limfadenopatije. Ova opažena limfocitoza farmakodinamički je učinak i ne smije se smatrati progresivnom bolešću ako nema drugih kliničkih nalaza.

## Klinička djelotvornost u kroničnoj limfocitnoj leukemiji

### *Idelalisib u kombinaciji s rituksimabom*

Ispitivanje 312-0116 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 na 220 ispitanika prethodno liječenih zbog KLL kojima je bilo potrebno liječenje, ali nisu bili pogodni za citotoksičnu kemoterapiju. Ispitanici su bili randomizirani 1:1 i primili 8 ciklusa rituksimaba (prvi ciklus od  $375 \text{ mg/m}^2$  površine tijela [BSA], sljedeći ciklusi od  $500 \text{ mg/m}^2$  BSA) u kombinaciji s placebom uzimanim peroralno dva puta dnevno ili s idelalisibom  $150 \text{ mg}$  dva puta dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Medijan dobi ispitanika iznosio je 71 godinu (raspon: 47-92) sa  $78,2\%$  ispitanika starijih od 65 godina;  $65,5\%$  muškaraca i  $90,0\%$  bijelaca;  $64,1\%$  imalo je Rai stadij III ili IV, a  $55,9\%$  Binet stadij C. Većina ispitanika imala je nepovoljne citogenetske prognostičke faktore:  $43,2\%$  imalo je 17p kromosomsku deleciju i/ili mutaciju tumorskog proteina 53 (*TP53*) te je  $83,6\%$  imalo nemutirane gene za promjenjivu domenu teškog lanca imunoglobulina (*IGHV*). Medijan vremena od postavljanja dijagnoze KLL-a do randomizacije iznosio je 8,5 godina. Medijan bodova na ljestvici za procjenu kumulativnog učinka bolesti (CIRS) u ispitanika bio je 8. Medijan broja prethodnih terapija bio je 3,0. Skoro svi ( $95,9\%$ ) ispitanici već su primali anti-CD20 monoklonska protutijela. Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez progresije bolesti (PFS, *progression free survival*). Rezultati djelotvornosti sažeti su u tablicama 3 i 4. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prikazana je na slici 1.

U usporedbi s rituksimabom + placebom, liječenje s idelalisibom + rituksimabom pokazalo je statistički značajna i klinički važna poboljšanja fizičkog, socijalnog i funkcionalnog stanja, kao i poboljšanje na podljestvicama specifičnima za leukemiju (FACT-LEU) instrumenta za Funkcionalnu procjenu terapije raka te statistički značajna i klinički važna poboljšanja anksioznosti, depresije i uobičajenih aktivnosti mjereno Europskim upitnikom za procjenu kvalitete života (EQ-5D).

**Tablica 3: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja 312-0116**

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

CI: interval pouzdanosti; R: rituksimab; n: broj ispitanika s odgovorom; N: broj ispitanika u skupini; NR: nije dostignuto (engl. *not reached*). Analize PFS-a, ukupne stope odgovora (ORR, *overall response rate*) i stope odgovora limfnih čvorova (LNR, *lymph node response rate*) temeljene su na procjeni neovisnog stručnog povjerenstva (IRC, *independent review committee*).

\* ORR je definiran kao udio ispitanika koji su postigli potpuni odgovor (CR, *complete response*) ili parcijalni odgovor (PR, *partial response*) prema kriterijima odgovora *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) iz 2013. i članka prema Chesonu (2012).

\*\* LNR je definiran kao udio ispitanika koji su postigli smanjenje zbroja umnožaka najvećih okomitih promjera praćenih lezija  $\geq 50\%$ . U analizu su uključeni samo ispitanici koji su bili procjenjivi i na početnoj procjeni i na  $\geq 1$  procjeni nakon početne.

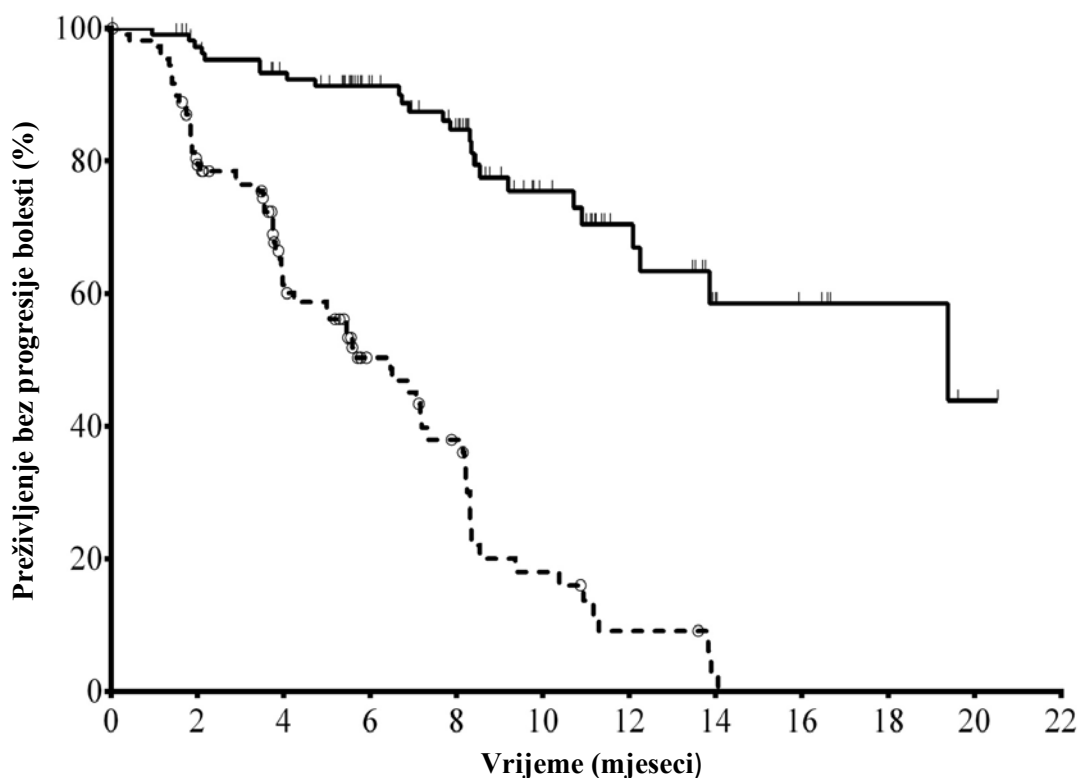
<sup>^</sup> Analiza ukupnog preživljenja (OS, *overall survival*) uključuje podatke o ispitanicima koji su primali placebo + R u ispitivanju 312-0116 i koji su poslije primali idelalisib u produžetku ispitivanja, na temelju analize prema namjeri liječenja.

**Tablica 4: Kratak pregled PFS-a i stopa odgovora u unaprijed određenim podskupinama iz ispitivanja 312-0116**

	<b>Idelalisib + R</b> <b>N = 46</b>	<b>Placebo + R</b> <b>N = 49</b>
<b>Delecija 17p/mutacija TP53</b>		
PFS medijan (mjeseci) (95% CI)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Omjer hazarda (95% CI)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95% CI)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
<b>Nemutiran IGHV</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
PFS medijan (mjeseci) (95% CI)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Omjer hazarda (95% CI)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95% CI)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1% (8,5; 24,0)
<b>Dob <math>\geq 65</math> godina</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
PFS medijan (mjeseci) (95% CI)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Omjer hazarda (95% CI)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95% CI)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

CI: interval pouzdanosti; R: rituksimab; N: broj ispitanika u skupini, NR: nije dostignuto

**Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u ispitivanju 312-0116 (populacija s namjerom liječenja)**



N pod rizikom (dogadaji)

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)

Puna crta: idelalisib + R (N = 110), isprekidana crta: placebo + R (N = 110)

R: rituksimab; N: broj ispitanika u skupini

Analiza PFS-a temeljena je na procjeni IRC-a. Za ispitanike u skupini placebo + R, kratak pregled uključuje podatke do primjene prve doze idelalisiba u produžetku ispitivanja.

Ispitivanje 101-08/99 uključilo je 64 ispitanika s prethodno neliječenom KLL, uključujući i 5 ispitanika s limfomom malih limfocita (SLL, *small lymphocytic lymphoma*). Ispitanici su primali idelalisib 150 mg dva puta dnevno i rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup> BSA tjedno dok nisu primili 8 doza. ORR je iznosio 96,9% s 12 CR-ova (18,8%) i 50 PR-ova (78,1%), uključujući 3 CR-a i 6 PR-ova u ispitanika s delecijom 17p i/ili mutacijom *TP53* te 2 CR-a i 34 PR-a u ispitanika s nemutiranim *IGHV*. Medijan trajanja odgovora (DOR, *duration of response*) nije dosegnut.

#### *Idelalisib u kombinaciji s ofatumumabom*

Ispitivanje 312-0119 bilo je randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 3 na usporednim skupinama provedeno u 261 ispitanika prethodno liječenih zbog KLL koji su imali mjerljivu limfadenopatiju, zahtijevali liječenje i u kojih je progresija KLL nastupila za < 24 mjeseca od završetka zadnje prethodne terapije. Ispitanici su bili randomizirani u omjeru 2:1 kako bi primili idelalisib u dozi od 150 mg dva puta dnevno i 12 infuzija ofatumumaba tijekom 24 tjedna ili samo 12 infuzija ofatumumaba tijekom 24 tjedna. Ofatumumab se u prvoj infuziji primijenio u dozi od 300 mg te se nastavio primjenjivati u dozi od 1000 mg u skupini koja je primala idelalisib + ofatumumab ili u dozi od 2000 mg u skupini koja je primala samo ofatumumab svakog tjedna dok se nije primijenilo 7 doza, a potom svaka 4 tjedna dok se nije primijenilo 4 doze. Idelalisib se uzimao do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Medijan dobi iznosio je 68 godina (raspon: 61-74), sa 64,0% ispitanika starijih od 65 godina; 71,3% muškaraca i 84,3% bijelaca; 63,6% imalo je Rai stadij III ili IV, a 58,2% imalo je Binet stadij C. Većina ispitanika imala je nepovoljne citogenetske prognostičke faktore: 39,5% imalo je 17p

kromosomsku deleciju i/ili mutaciju TP53 te je 78,5% imalo nemutirane gene za IGHV. Medijan vremena od postavljanja dijagnoze iznosio je 7,7 godina. Medijan bodova na ljestvici CIRS u ispitanika bio je 4. Medijan broja prethodnih terapija bio je 3,0. Primarna mjera ishoda bio je PFS. Rezultati djelotvornosti sažeti su u tablicama 5 i 6. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prikazana je na slici 2.

**Tablica 5: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b> <b>N = 174</b>	<b>Ofatumumab</b> <b>N = 87</b>
<b>PFS</b> Medijan (mjeseci) (95% CI)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Omjer hazarda (95% CI)	0,27 (0,19; 0,39)	
P-vrijednost	< 0,0001	
<b>ORR*</b> n (%) (95% CI)	131 (75,3%) (68,2; 81,5)	16 (18,4%) (10,9; 28,1)
Omjer izgleda (95% CI)	15,94 (7,8; 32,58)	
P-vrijednost	< 0,0001	
<b>LNR**</b> n/N (%) (95% CI)	153/164 (93,3%) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4; 12,2)
Omjer izgleda (95% CI)	486,96 (97,91; 2424,85)	
P-vrijednost	< 0,0001	
<b>OS</b> Medijan (mjeseci) (95% CI)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,9; NR)
Omjer hazarda (95% CI)	0,74 (0,44; 1,25)	
P-vrijednost	0,27	

CI: interval pouzdanosti; O: ofatumumab; n: broj ispitanika s odgovorom; N: broj ispitanika u skupini; NR: nije dostignuto (od engl. *not reached*). Analize PFS-a, ukupne stope odgovora (ORR, *overall response rate*) i stope odgovora limfnih čvorova (LNR, od engl. *lymph node response rate*) temeljene su na procjeni neovisnog stručnog povjerenstva (IRC, od engl. *independent review committee*).

\* ORR je definiran kao udio ispitanika koji su postigli potpuni odgovor (CR, od engl. *complete response*) ili parcijalni odgovor (PR, od engl. *partial response*) i u kojih je taj odgovor bio održan najmanje 8 tjedana.

\*\* LNR je definiran kao udio ispitanika koji su postigli smanjenje zbroja umnožaka najvećih okomitih promjera praćenih lezija  $\geq 50\%$ . U analizu su uključeni samo ispitanici koji su bili procjenjivi i na početnoj procjeni i na  $\geq 1$  procjeni nakon početne.

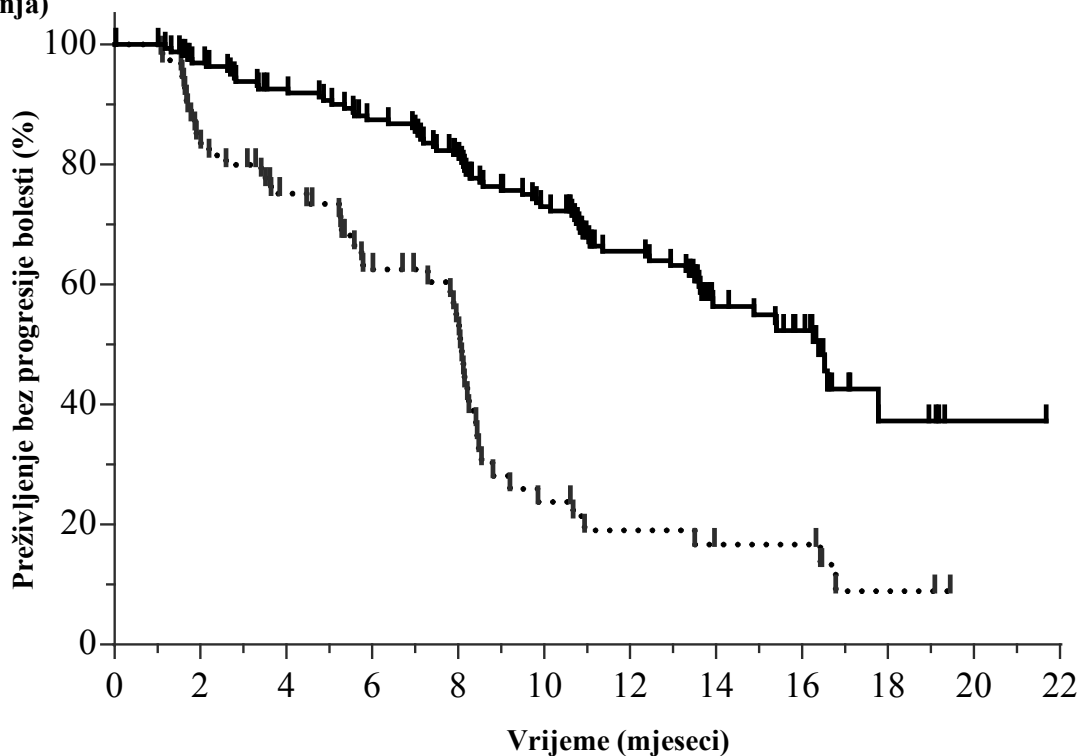
**Tablica 6: Kratak pregled PFS-a i stopa odgovora u unaprijed određenim podskupinama iz ispitivanja 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b> <b>N = 70</b>	<b>Ofatumumab</b> <b>N = 33</b>
<b>Delecija 17p/mutacija TP53</b>		
PFS medijan (mjeseci) (95% CI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Omjer hazarda (95% CI)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95% CI)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
<b>Nemutiran IGHV</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 68</b>
PFS medijan (mjeseci) (95% CI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Omjer hazarda (95% CI)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95% CI)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
<b>Dob <math>\geq 65</math> godina</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 60</b>
PFS medijan (mjeseci) (95% CI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Omjer hazarda (95% CI)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95% CI)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

CI: interval pouzdanosti; O: ofatumumab; N: broj ispitanika u skupini



**Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u ispitivanju 312-0119 (populacija s namjerom liječenja)**



N pod rizikom (dogadaji)

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)

Puna crta: idelalisib + O (N = 174), isprekidana crta: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: broj ispitanika u skupini

### Klinička djelotvornost u folikularnom limfomu

Sigurnost i djelotvornost idelalisiba procijenjena je multicentričnim kliničkim ispitivanjem na jednoj skupini (ispitivanje 101-09) provedenim na 125 ispitanika s indolentnim B-staničnim non-Hodgkinovim limfomom (iNHL, uključujući FL, n = 72; SLL, n = 28; limfoplazmocitni limfom/Waldenströмова makroglobulinemija [LPL/WM], n = 10 i limfom marginalne zone [MZL], n = 15). Svi ispitanici bili su refrakterni na rituksimab i 124 od 125 ispitanika bilo je refrakterni na najmanje jedan alkilirajući lijek. Stotinu i dvanaest (89,6%) ispitanika bilo je refrakterni na posljednji tretman prije ulaska u ispitivanje.

Od 125 uključenih ispitanika, 80 (64%) su bili muškarci, medijan dobi iznosio je 64 godine (raspon: 33 do 87), a 110 (89%) su bili bijelci. Ispitanici su primali 150 mg idelalisiba peroralno dva puta dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Primarna mjera ishoda bio je ORR definiran kao udio ispitanika koji je dosegao CR ili PR (temeljeno na Revidiranim kriterijima odgovora na liječenja za zloćudne limfome, engl. *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [Cheson]) i, za ispitanike s Waldenströmovom makroglobulinemijom, koji su dosegli slab odgovor (MR, *minor response*) (temeljeno na Procjeni odgovora na liječenje za Waldenströmovu makroglobulinemiju, engl. *Response Assessment for Waldenström macroglobulinaemia* [Owen]). Sekundarna mjera ishoda bio je DOR definiran kao vrijeme proteklo od prvog zabilježenog odgovora (CR, PR, ili MR) do prve zabilježene progresije bolesti ili smrti bilo kojeg uzroka. Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 7.

**Tablica 7: Kratak pregled odgovora ispitanika s FL liječenih idelalisibom (IRC procjena)**

Obilježje	Ispitanici n (%)
ORR (folikularni limfom)* 95% CI	39 (54,2) 42,0 - 66,0
ORR (svi ispitanici)* 95% CI	71 (56,8) 47,6 - 65,6
Odgovor (folikularni limfom)* CR PR	6 (8,3) 33 (45,8)

CI: interval pouzdanosti; n: broj ispitanika s odgovorom

\* Odgovor je odredilo neovisno stručno povjerenstvo (IRC), vrijedi ORR = potpuni odgovor (CR) + parcijalni odgovor (PR).

Medijan DOR-a za sve ispitanike iznosio je 12,5 mjeseci (12,5 mjeseci za ispitanike s SLL, a za ispitanike s FL, LPL/WM i MZL nije dostignut). Od 122 ispitanika s mjerljivim limfnim čvorovima na prvom i kasnijim pregledima, 67 ispitanika (54,9%) doseglo je smanjenje zbroja umnožaka promjera (SPD) praćenih lezija  $\geq 50\%$  u odnosu na početak. Od ispitanika koji nisu odgovorili na liječenje, 10 (8,0%) ih je imalo progresivnu bolest kao najbolji odgovor, a 2 (1,6%) nisu bila procjenjiva. Medijan OS, uključujući dugotrajno praćenje svih 125 ispitanika, iznosio je 20,3 mjeseca.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja idelalisiba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju neoplazmi zrelih B-stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Nakon primjene jedne doze idelalisiba peroralno vršna koncentracija u plazmi postiže se za 2 - 4 sata ako je doza uzeta s hranom i za 0,5 - 1,5 sati ako je uzeta natašte.

Nakon primjene 150 mg idelalisiba dva puta dnevno prosječna (raspon)  $C_{max}$  i AUC u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 1953 (272; 3905) ng/ml i 10 439 (2349; 29 315) ng•h/ml za idelalisib te 4039 (669; 10 897) ng/ml i 39 744 (6002; 119 770) ng•h/ml za GS-563117. Izloženost idelalisibu u plazmi ( $C_{max}$  i AUC) približno je proporcionalna dozi između 50 mg i 100 mg, a manja je nego proporcionalna dozi pri primjeni više od 100 mg.

#### Učinci hrane

U usporedbi s primjenom natašte, primjena idelalisiba u kapsuli formuliranoj u ranoj fazi razvoja lijeka s obrokom bogatim mastima nije uzrokovala promjene u  $C_{max}$ , a srednja vrijednost  $AUC_{inf}$  porasla je za 36%. Idelalisib se može uzimati bez obzira na hranu.

#### Distribucija

Od 93% do 94% idelalisiba veže se na proteine plazme pri koncentracijama opaženim u kliničkim uvjetima. Srednja vrijednost omjera koncentracija u krvi i plazmi iznosila je približno 0,5. Prividni volumen distribucije idelalisiba (srednja vrijednost) bio je približno 96 l.

#### Biotransformacija

Idelalisib se primarno metabolizira putem aldehid-oksidaze, a u manjoj mjeri putem CYP3A i UGT1A4. Njegov primarni i jedini cirkulirajući metabolit, GS-563117, je inaktivan prema PI3Kδ.

#### Eliminacija

Poluvrijeme terminalne eliminacije idelalisiba bilo je 8,2 (raspon: 1,9 - 37,2) sata, a prividni klirens 14,9 (raspon: 5,1 - 63,8) l/h nakon peroralne primjene 150 mg dva puta dnevno. Nakon jednokratne

peroralne doze od 150 mg idelalisiba označenog ugljikom [<sup>14</sup>C] približno 78% izlučeno je stolicom, a 15% mokraćom. Nepromijenjeni idelalisib činio je 23% ukupne radioaktivnosti prisutne u mokraći tijekom 48 sati i 12% ukupne radioaktivnosti u stolici tijekom 144 sata.

#### Podaci o interakcijama *in vitro*

*In vitro* podaci pokazali su da idelalisib nije inhibitor metaboličkih enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A ili UGT1A1 ili prijenosnika OAT1, OAT3 ili OCT2.

GS-563117 nije inhibitor metaboličkih enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili UGT1A1 ili prijenosnika P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ili OCT2.

#### Posebne populacije

##### *Spol i rasa*

Populacijska analiza farmakokinetike pokazala je da spol i rasa nemaju klinički značajan učinak na izloženost idelalisibu ili GS-563117.

##### *Stariji*

Populacijska analiza farmakokinetike pokazala je da dob nema klinički značajan učinak na izloženost idelalisibu ili GS-563117, što obuhvaća i usporedbu starijih ispitanika (u dobi od 65 godina i stariji) s mladima.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ispitivanje farmakokinetike i sigurnosti idelalisiba provedeno je na zdravim ispitanicima i ispitanicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjen CrCl 15-29 ml/min). Nakon jedne doze od 150 mg nisu uočene klinički značajne promjene u izloženosti idelalisibu ili GS-563117 u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Ispitivanje farmakokinetike i sigurnosti idelalisiba provedeno je na zdravim ispitanicima i ispitanicima s umjerenim (Child-Pugh stadij B) ili teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre. Nakon jedne doze od 150 mg AUC idelalisiba (ukupnog, tj. vezanog i nevezanog zajedno) bila je ~60% veća u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem u usporedbi s odgovarajućim kontrolnim ispitanicima. AUC idelalisiba (nevezanog), nakon što su se uračunale razlike u vezanju za proteine, bio je ~80% (1,8 puta) viši u ispitanika s umjerenim i ~152% (2,5 puta) viši u ispitanika s teškim oštećenjem u usporedbi s odgovarajućim kontrolnim ispitanicima.

##### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika idelalisiba u pedijatrijskih ispitanika nije ustanovljena (vidjeti dio 4.2).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Toksičnost ponovljenih doza

Idelalisib uzrokuje limfocitnu depleciju u slezeni, timusu, limfnim čvorovima i limfnom tkivu povezanom s crijevima. Općenito, područja ovisna o B limfocitima bila su jače zahvaćena nego područja ovisna o T limfocitima. Idelalisib je u štakora pokazao mogućnost inhibicije imunološkog odgovora protutijelima ovisnog o T limfocitima. Ipak, idelalisib nije inhibirao normalan odgovor domaćina na *Staphylococcus aureus* niti je pogoršao mijelosupresivni učinak ciklofosfamida. Smatra se da idelalisib nema široko imunosupresivno djelovanje.

Idelalisib je izazvao upalne promjene i u štakora i u pasa. U ispitivanjima u trajanju do 4 tjedna u štakora i pasa zabilježena je nekroza jetre pri 7 odnosno 5 puta većoj izloženosti (temeljenoj na AUC) od izloženosti ljudi. Porast transaminaza u serumu bio je povezan s nekrozom jetre u pasa, ali nije uočen u štakora. Ni oštećenje funkcije jetre niti dugotrajno povišenje transaminaza nije uočeno u štakora ili pasa u ispitivanjima u trajanju od 13 tjedana i duže.

### Genotoksičnost

Idelalisib nije uzrokovao mutacije u ispitivanjima mutagenosti na bakterijama (Amesov test), nije pokazao klastogena svojstva u *in vitro* ispitivanju kromosomskih aberacija na humanim limfocitima iz periferne krvi niti je pokazao genotoksičnost u *in vivo* mikronukleus testu na štakorima.

### Kancerogenost

Kancerogeni potencijal idelalisiba procijenjen je u 26-tjednom ispitivanju na RasH2 transgeničnim miševima te u dvogodišnjem ispitivanju na štakorima. Idelalisib nije bio kancerogen u miševa pri izloženosti do 1,4/7,9 puta (mužjaci/ženke) većoj od izloženosti u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima kojima je primijenjena preporučena doza od 150 mg dvaput dnevno. U mužjaka štakora opažena je niska incidencija tumora stanica pankreasnih otočića gušterače s povećanjem ovisnim o dozi pri izloženosti koja iznosi do 0,4 puta vrijednosti izloženost u ljudi pri preporučenoj dozi; slični nalazi nisu opaženi u ženki štakora pri granici izloženosti od 0,62 puta.

### Reproduktivna i razvojna toksičnost

U ispitivanju embriofetalnog razvoja na štakorima zabilježeni su povećan postimplantacijski gubitak, malformacije (nedostatak kaudalnih, a u nekim slučajevima i sakralnih kralješaka), razlike u razvoju kostura i smanjena tjelesna težina fetusa. Malformacije su zabilježene pri 12 puta većoj izloženosti temeljenoj na AUC od izloženosti ljudi. Učinci na embriofetalni razvoj nisu ispitivani na drugoj vrsti.

Degeneracija sjemenih kanalića u testisima zabilježena je u ispitivanjima ponovljenih doza u pasa i štakora koja su trajala 2 - 13 tjedana, ali ne u onima koja su trajala 26 tjedana i duže. U ispitivanju plodnosti na mužjacima štakora zabilježeno je smanjenje težine epididimisa i testisa, ali štetni učinci na parenje ili pokazatelje plodnosti, degeneracije ili gubitak spermatogeneze nisu zabilježeni. Nije bilo utjecaja na plodnost u ženki štakora.

### Fototoksičnost

Procjena moguće fototoksičnosti idelalisiba na staničnoj liniji BALB/c 3T3 embrionalnih fibroblasta miša nije dovela do konačnog zaključka zbog citotoksičnosti na *in vitro* testu. Glavni metabolit, GS-563117, može pojačati fototoksičnost kad se stanice istovremeno izlože UVA svjetlosti. Postoji mogući rizik da bi idelalisib, putem svog glavnog metabolita, GS-563117, mogao uzrokovati fotoosjetljivost u liječenih pacijenata.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
hidroksipropilceluloza (E463)  
karmelozanatrij, umrežena  
natrijev škroboglikolat  
magnezijev stearat

#### Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E1203)  
makrogol 3350 (E1521)  
titanijev dioksid (E171)  
talk (E553B)  
Sunset yellow FCF (E110)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Boca izrađena od polietilena visoke gustoće (HDPE), zatvorena polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, sadrži 60 filmom obloženih tableta i poliesterski smotuljak.

Jedna kutija sadrži 1 bocu.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/938/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 18. rujna 2014.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Zydelig 150 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg idelalisiba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ružičasta, ovalna filmom obložena tableta, dimenzija 10,0 x 6,8 mm, s utisnutom oznakom "GSI" s jedne i "150" s druge strane.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Zydelig je indiciran u kombinaciji s anti-CD20 monoklonskim protutijelom (rituksimabom ili ofatumumabom) za liječenje odraslih pacijenata s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL):

- koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju (vidjeti dio 4.4) ili
- kao prva linija liječenja u prisutnosti delecije 17p ili mutacije *TP53* u pacijenata koji nisu pogodni za druge terapije (vidjeti dio 4.4).

Zydelig je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih pacijenata s folikularnim limfomom (FL) refrakternim na dvije prethodne linije liječenja (vidjeti dio 4.4).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Zydeligom treba provoditi liječnik s iskustvom u primjeni antitumorske terapije.

#### Doziranje

Preporučena doza Zydeliga je 150 mg, uzeta peroralno, dva puta dnevno. Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Ako pacijent propusti uzeti dozu Zydeliga i sjeti se unutar 6 sati od vremena kad je obično uzima, treba uzeti propuštenu dozu što prije i nastaviti s uobičajenim rasporedom uzimanja lijeka. Ako je od propuštene doze prošlo više od 6 sati, ne treba uzeti propuštenu dozu nego jednostavno nastaviti uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu doziranja.

#### Prilagodba doze

##### *Povišena razina jetrenih transaminaza*

Liječenje Zydeligom mora se prekinuti u slučaju povišenja vrijednosti aminotransferaza 3. ili 4. stupnja (alanin aminotransferaza [ALT]/aspartat aminotransferaza [AST] > 5 x iznad gornje granice normale [GGN]). Kada se vrijednosti vrte na 1. stupanj ili niže (ALT/AST ≤ 3 x GGN), može se nastaviti liječenje dozom od 100 mg dva puta dnevno.

Ako se povišenje ne ponovi, doza se može ponovno povećati na 150 mg dva puta dnevno, prema procjeni nadležnog liječnika.

Ako se povišenje ponovi, liječenje Zydeligom mora se prekinuti sve dok se vrijednosti ne vrate na 1. stupanj ili niže, nakon čega se može razmotriti ponovno uvođenje 100 mg dva puta dnevno, prema procjeni liječnika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

#### *Proljev/kolitis*

Liječenje Zydeligom mora se prekinuti u slučaju proljeva/kolitisa 3. ili 4. stupnja. Kada se proljev/kolitis povuče na 1. stupanj ili niže, može se nastaviti liječenje dozom od 100 mg dva puta dnevno. Ako se proljev/kolitis ne javi ponovo, doza se može povećati na 150 mg dva puta dnevno, prema procjeni nadležnog liječnika (vidjeti dio 4.8).

#### *Pneumonitis*

Liječenje Zydeligom mora se prekinuti u slučaju sumnje na pneumonitis. Kada se pneumonitis povuče i ako bude prikladno ponoviti liječenje, može se razmotriti nastavak liječenja dozom od 100 mg dva puta dnevno. Liječenje Zydeligom mora se trajno prekinuti u slučaju umjerenog ili teškog simptomatskog pneumonitisa ili organizirajuće pneumonije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

#### *Osip*

Liječenje Zydeligom mora se prekinuti u slučaju osipa 3. ili 4. stupnja. Kada se osip povuče na 1. stupanj ili niže, može se nastaviti liječenje dozom od 100 mg dva puta dnevno. Ako se osip ne javi ponovo, doza se može povećati na 150 mg dva puta dnevno, prema procjeni nadležnog liječnika (vidjeti dio 4.8).

#### *Neutropenija*

Liječenje Zydeligom treba prekinuti sve dok je u pacijenata apsolutni broj neutrofila (ABN) manji od 500 po  $\text{mm}^3$ . ABN treba pratiti najmanje jedanput tjedno sve dok ne bude  $\geq 500$  po  $\text{mm}^3$ , kada se liječenje može nastaviti u dozi od 100 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.4).

<b>ABN 1000 do &lt; 1500/<math>\text{mm}^3</math></b>	<b>ABN 500 do &lt; 1000/<math>\text{mm}^3</math></b>	<b>ABN &lt; 500/<math>\text{mm}^3</math></b>
Održite doziranje Zydeligom.	Održite doziranje Zydeligom.  Pratite ABN najmanje jedanput tjedno.	Prekinite doziranje Zydeligom.  Pratite ABN najmanje jedanput tjedno sve dok ne bude $\geq 500/\text{mm}^3$ , a zatim možete nastaviti s primjenom Zydeligom u dozi od 100 mg dvaput na dan.

#### *Posebne populacije pacijenata*

##### *Stariji*

Nije potrebna posebna prilagodba doze za starije pacijente (u dobi od  $\geq 65$  godina) (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze za pacijente s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze za početak liječenja Zydeligom u pacijenata s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre, ali se preporučuje pojačani nadzor zbog nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Nema dovoljno podataka za određivanje preporučenih doza za pacijente s teškim oštećenjem funkcije jetre. Zbog toga se preporučuje oprez i pojačani nadzor zbog nuspojava pri primjeni Zydeligom u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Zydeligu u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Zydelig se uzima peroralno. Pacijente treba uputiti da tabletu progutaju cijelu. Filmom obložena tableta ne smije se žvakati ili drobiti. Filmom obložena tableta može se uzeti s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Ozbiljne infekcije

Liječenje Zydeligom ne smije se započeti u pacijenata u kojih postoji bilo kakav dokaz prisutnosti sustavne bakterijske, gljivične ili virusne infekcije.

Uz idelalisib su se pojavile ozbiljne i smrtonosne infekcije, uključujući oportunističke infekcije poput pneumonije izazvane uzročnikom *Pneumocystis jirovecii* (PJP) i infekcije citomegalovirusom (CMV). Profilaksu PJP-a stoga treba primjenjivati u svih pacijenata tijekom cijelog trajanja liječenja idelalisibom i tijekom razdoblja od 2 do 6 mjeseci nakon prekida liječenja. Trajanje profilakse nakon liječenja treba temeljiti na kliničkoj procjeni te se mogu uzeti u obzir rizični čimbenici u pacijenta kao što su istodobno liječenje kortikosteroidima ili produljena neutropenija (vidjeti dio 4.8).

Pacijente treba nadzirati zbog respiratornih znakova i simptoma tijekom cijelog trajanja liječenja. Pacijente treba upozoriti da odmah prijave nove respiratorne simptome.

Preporučuje se redovito kliničko i laboratorijsko praćenje zbog moguće pojave infekcije CMV-om u pacijenata s pozitivnim serološkim nalazom na CMV na početku liječenja idelalisibom ili s drugim dokazom ranije infekcije CMV-om. Potrebno je pažljivo nadzirati pacijente s CMV viremijom bez povezanih kliničkih znakova infekcije CMV-om. Za pacijente s dokazanom CMV viremijom i kliničkim znakovima infekcije CMV-om potrebno je razmotriti prekidanje liječenja idelalisibom sve dok se infekcija ne povuče. Ako se procijeni da koristi nastavljanja liječenja idelalisibom nadmašuju rizike, potrebno je razmotriti primjenu preemtivne terapije CMV-a.

Slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) prijavljeni su nakon primjene idelalisiba u kontekstu prethodnih ili istodobnih terapija imunosupresivima koje su bile povezane s PML-om. Liječnici trebaju uzeti u obzir PML u diferencijalnoj dijagnozi u bolesnika s novim ili pogoršanim neurološkim, kognitivnim ili biheviornalnim znakovima ili simptomima. Posumnja li se na PML, potrebno je provesti prikladne dijagnostičke pretrage i prekinuti liječenje dok se PML ne isključi. Ako postoji i najmanja sumnja, potrebno je razmotriti upućivanje neurologu i prikladne dijagnostičke pretrage na PML, uključujući snimanje MR-om, po mogućnosti s kontrastnim sredstvom, testiranje cerebrospinalne tekućine (CSF) na DNK JC virusa i ponovljene neurološke pretrage.

### Neutropenija

U pacijenata liječenih idelalisibom pojavila se neutropenija 3. ili 4. stupnja nakon početka liječenja, uključujući febrilnu neutropeniju. Potrebno je pratiti krvnu sliku u svih pacijenata najmanje svaka 2 tjedna tijekom prvih 6 mjeseci liječenja idelalisibom, a najmanje jedanput tjedno dok je u pacijenata ABN manji od 1000 po mm<sup>3</sup> (vidjeti dio 4.2).

### Hepatotoksičnost

U kliničkim ispitivanjima idelalisiba uočena su povišenja vrijednosti ALT i AST 3. i 4. stupnja (> 5 x GGN). Također su zabilježena hepatocelularna oštećenja uključujući zatajenje jetre. Povećanja vrijednosti jetrenih transaminaza uglavnom su uočena unutar prvih 12 tjedana liječenja te su bila



reverzibilna ako se prekinulo uzimanje (vidjeti dio 4.2). U 26% pacijenata koji su nastavili liječenje idelalisibom u nižoj dozi, došlo je do ponovnog povišenja vrijednosti ALT/AST. U slučaju povišenja vrijednosti ALT/AST na 3. ili 4. stupanj, liječenje Zydeligom mora se prekinuti, a funkciju jetre treba pratiti. Liječenje se može nastaviti nižim dozama kada se vrijednosti vrate na 1. stupanj ili niže ( $ALT/AST \leq 3 \times GGN$ ).

Vrijednosti ALT, AST i ukupnog bilirubina moraju se pratiti u svih pacijenata svaka 2 tjedna u prva 3 mjeseca liječenja, a potom prema kliničkoj indikaciji. Ako se uoči povišenje vrijednosti ALT i/ili AST 2. stupnja ili više, nužan je tjedni nadzor vrijednosti ALT/AST i ukupnog bilirubina pacijenata sve dok se vrijednosti ne spuste na 1. stupanj ili niže.

#### Proljev/kolitis

Slučajevi teškog kolitisa povezanog s primjenom lijeka pojavljivali su se relativno kasno (mjesecima) nakon početka liječenja, ponekad s brzim pogoršanjem, ali su se povukli unutar nekoliko tjedana od prekida uzimanja uz dodatno simptomatsko liječenje (npr. protuupalni lijekovi kao što je enterična formulacija budezonida).

Iskustva u liječenju pacijenata s ranijim upalnim bolestima crijeva vrlo su ograničena.

#### Pneumonitis i organizirajuća pneumonija

Zabilježeni su slučajevi pneumonitisa i organizirajuće pneumonije (neki sa smrtnim ishodom) s idelalisibom. U pacijenata u kojih se jave ozbiljni plućni događaji liječenje idelalisibom treba prekinuti te je pacijenta potrebno pregledati kako bi se razjasnila etiologija. Ako su dijagnosticirani umjereni ili teški simptomatski pneumonitis ili organizirajuća pneumonija, potrebno je započeti prikladno liječenje te trajno prekinuti idelalisib.

#### Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza

Zabilježeni su slučajevi Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN) sa smrtnim ishodima kada se idelalisib primjenjivao istovremeno s drugim lijekovima koji su povezani s tim sindromima. Ako se sumnja na SJS ili TEN, potrebno je odmah prekinuti primjenu idelalisiba i pacijenta odgovarajuće liječiti.

#### CYP3A induktori

Izloženost idelalisibu može biti smanjena ako se primjenjuje istovremeno s CYP3A induktorima kao što su rifampicin, fenitoin, gospina trava (*Hypericum perforatum*) ili karbamazepin. Budući da smanjena koncentracija idelalisiba u plazmi može dovesti do smanjene djelotvornosti, treba izbjegavati istovremenu primjenu Zydelaiga s umjerenim ili jakim CYP3A induktorima (vidjeti dio 4.5).

#### CYP3A supstrati

Primarni metabolit idelalisiba, GS-563117, jaki je CYP3A4 inhibitor. Stoga idelalisib može ući u interakcije s lijekovima koje metabolizira CYP3A, što može dovesti do povećane serumske koncentracije drugog lijeka (vidjeti dio 4.5). Kad se idelalisib istovremeno primjenjuje s drugim lijekovima, potrebno je pročitati sažetke opisa svojstava (SPC) drugih lijekova zbog preporuka za istovremenu primjenu s CYP3A4 inhibitorima. Istovremenu primjenu idelalisiba s CYP3A supstratima koja može uzrokovati ozbiljne i/ili po život opasne nuspojave (npr. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam) treba izbjegavati i, ako je moguće, primijeniti druge lijekove, manje osjetljive na inhibiciju CYP3A4.

#### Oštećenje funkcije jetre

U pacijenata s oštećenom funkcijom jetre preporučuje se pojačani nadzor zbog nuspojava budući da se u ovoj populaciji očekuje povećana izloženost, posebice u pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre. U klinička ispitivanja idelalisiba nisu bili uključeni pacijenti s teškim oštećenjem funkcije jetre. Potreban je oprez pri primjeni Zydelaiga u ovoj populaciji.

### Kronični hepatitis

Idelalisib nije ispitan u pacijenata s kroničnim aktivnim hepatitisom, uključujući virusni hepatitis. Potreban je oprez pri primjeni Zydelyga u pacijenata s aktivnim hepatitisom.

### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju dok uzimaju idelalisib i još mjesec dana nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.6). Budući da trenutno nije poznato može li idelalisib smanjiti učinkovitost hormonske kontracepcije, žene koje uzimaju hormonsku kontracepciju trebaju dodatno koristiti i barijernu metodu kao drugi oblik kontracepcije.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Idelalisib se primarno metabolizira putem aldehid-oksidaze, a u manjoj mjeri putem CYP3A i glukuronidacije (UGT1A4). Njegov primarni metabolit je GS-563117 koji nije farmakološki aktivan. Idelalisib i GS-563117 su supstrati za P-gp i BCRP.

### Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku idelalisiba

#### *CYP3A induktori*

Kliničko ispitivanje interakcija lijekova pokazalo je da istovremena primjena jedne doze od 150 mg idelalisiba s rifampicinom (jakim CYP3A induktorom) izaziva smanjenje  $AUC_{inf}$  idelalisiba za ~75%. Istovremenu primjenu Zydelyga s umjerenim ili jakim CYP3A induktorima kao što su rifampicin, fenitoin, gospina trava ili karbamazepin treba izbjegavati, jer može dovesti do smanjenja djelotvornosti (vidjeti dio 4.4).

#### *CYP3A/P-gp inhibitori*

Kliničko ispitivanje interakcija lijekova pokazalo je da istovremena primjena jedne doze od 400 mg idelalisiba s 400 mg ketokonazola jednom dnevno (jakim CYP3A, P-gp i BCRP inhibitorom) izaziva porast  $C_{max}$  idelalisiba za 26% te porast  $AUC_{inf}$  za 79%. Smatra se da nije potrebna prilagodba početne doze idelalisiba kada se primjenjuje s CYP3A/P-gp inhibitorima, ali se preporučuje pojačani nadzor zbog nuspojava.

### Učinak idelalisiba na farmakokinetiku drugih lijekova

#### *CYP3A supstrati*

Primarni metabolit idelalisiba, GS-563117, jaki je CYP3A inhibitor. Kliničko ispitivanje interakcija lijekova pokazalo je da istovremena primjena idelalisiba s midazolamom (osjetljivim supstratom za CYP3A) izaziva porast  $C_{max}$  midazolama za ~140% i  $AUC_{inf}$  za ~440% zbog inhibicije CYP3A metabolitom GS-563117. Istovremena primjena idelalisiba s CYP3A supstratima može povećati sistemsku izloženost takvim tvarima i pojačati ili produljiti njihovo terapijsko djelovanje i nuspojave. *In vitro* je CYP3A4 inhibicija bila ireverzibilna te se stoga očekuje da će za povratak normalne enzimske aktivnosti nakon prestanka primjene idelalisiba biti potrebno nekoliko dana.

Moguće interakcije između idelalisiba i istovremeno primijenjenih lijekova koji su CYP3A supstrati navedene su u tablici 1 (povećanje je označeno s“↑”). Taj popis nije konačan i svrha mu je da služi samo kao smjernica. Općenito, za preporuke o istovremenoj primjeni s CYP3A4 inhibitorima mora se pročitati SPC drugog lijeka (vidjeti dio 4.4).

**Tablica 1: Interakcije između idelalisiba i drugih lijekova koji su CYP3A supstrati**

Lijek	Očekivani učinak idelalisiba na razine lijeka	Klinička preporuka za istovremenu primjenu s idelalisibom
<b>ANTAGONISTI ALFA 1-ADRENORECEPTORA</b>		
Alfuzosin	↑ koncentracije u serumu	Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati s alfuzosinom.

<b>Lijek</b>	<b>Očekivani učinak idelalisiba na razine lijeka</b>	<b>Klinička preporuka za istovremenu primjenu s idelalisibom</b>
<b>ANALGETICI</b>		
Fentanil, alfentanil, metadon, buprenorfin/nalokson	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se pažljivi nadzor zbog nuspojava (npr., respiratorna depresija, sedacija).
<b>ANTIARITMICI</b>		
Amiodaron, kinidin	↑ koncentracije u serumu	Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati s amiodaronom ili kinidinom.
Bepriidil, dizopiramid, lidokain	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se kliničko praćenje.
<b>ANTITUMORSKI LIJEKOVI</b>		
Inhibitori tirozin kinaze, kao što su dasatinib i nilotinib, također vinkristin i vinblastin	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se pažljivi nadzor tolerancije na ove antitumorske lijekove.
<b>ANTIKOAGULANSI</b>		
Varfarin	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se pratiti međunarodni normalizirani omjer (INR) pri istovremenoj primjeni i nakon prestanka liječenja idelalisibom.
<b>ANTI KONVULZIVI</b>		
Karbamazepin	↑ koncentracije u serumu	Potrebno je pratiti razine antikonvulzivnog lijeka.
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
Trazodon	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se pažljiva titracija doze antidepressiva i praćenje odgovora na antidepressiv.
<b>ANTIURICI</b>		
Kolhicin	↑ koncentracije u serumu	Može biti potrebno smanjiti dozu kolhicina. Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati s kolhicinom u pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.
<b>ANTIHIPERTENZIVI</b>		
Amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nikardipin	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se kliničko praćenje terapijskog učinka i nuspojava.
<b>ANTIINFJEKTIVI</b>		
<b>Antimikotici</b>		
Ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se kliničko praćenje.
<b>Antimikobakterici</b>		
Rifabutin	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se pojačan nadzor zbog nuspojava povezanih s rifabutinom uključujući neutropeniju i uveitis.
<b>Inhibitori HCV proteaze</b>		
Boceprevir, telaprevir	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se kliničko praćenje.

Lijek	Očekivani učinak idelalisiba na razine lijeka	Klinička preporuka za istovremenu primjenu s idelalisibom
<b>Makrolidni antibiotici</b>		
Klaritromicin, telitromicin	↑ koncentracije u serumu	Nije potrebna prilagodba doze klaritromicina kod pacijenata s normalnom funkcijom bubrega ili blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCl] 60-90 ml/min). Preporučuje se kliničko praćenje pacijenata s CrCl < 90 ml/min. U pacijenata s CrCl < 60 ml/min treba razmotriti alternativne antibakterijske lijekove.  Preporučuje se kliničko praćenje za telitromicin.
<b>ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI</b>		
Kvetiapin, pimoqid	↑ koncentracije u serumu	Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati s kvetiapienom ili pimoqidom.  Može se razmotriti primjena drugih lijekova, kao što je olanzapin.
<b>ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORA</b>		
Bosentan	↑ koncentracije u serumu	Potreban je oprez i pažljivo promatranje pacijenata zbog toksičnosti povezane s bosentanom.
<b>ERGOT ALKALOIDI</b>		
Ergotamin, dihidroergotamin	↑ koncentracije u serumu	Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati s ergotaminom ili dihidroergotaminom.
<b>LIJEKOVI ZA GASTROINTESTINALNI MOTILITET</b>		
Cisaprid	↑ koncentracije u serumu	Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati s cisapridom.
<b>GLUKOKORTIKOIDI</b>		
Inhalacijski/nazalni kortikosteroidi: Budezonid, flutikazon	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se kliničko praćenje.
Budezonid uziman peroralno	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se kliničko praćenje zbog znakova/simptoma pojačanih učinaka kortikosteroida.
<b>INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE</b>		
Lovastatin, simvastatin	↑ koncentracije u serumu	Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati s lovastatinom ili simvastatinom.
Atorvastatin	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se kliničko praćenje i može se razmotriti niža početna doza atorvastatina. Alternativno, može se razmotriti prebacivanje na pravastatin, rosuvastatin ili pitavastatin.
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
Ciklosporin, sirolimus, takrolimus	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se terapijsko praćenje.

Lijek	Očekivani učinak idelalisiba na razine lijeka	Klinička preporuka za istovremenu primjenu s idelalisibom
<b>INHALACIJSKI BETA AGONIST</b>		
Salmeterol	↑ koncentracije u serumu	Ne preporučuje se istovremena primjena salmeterola i idelalisiba. Ta kombinacija može dovesti do povećanog rizika od kardiovaskularnih nuspojava povezanih sa salmeterolom, uključujući produljenje QT intervala, palpitacije i sinusnu tahikardiju.
<b>INHIBITORI FOSFODIESTERAZE</b>		
Sildenafil	↑ koncentracije u serumu	Za plućnu arterijsku hipertenziju: Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati sa sildenafilom.
Tadalafil	↑ koncentracije u serumu	Potreban je oprez, uključujući razmatranje sniženja doze, kad se tadalafil primjenjuje istovremeno s idelalisibom.
Sildenafil, tadalafil	↑ koncentracije u serumu	Za erektilnu disfunkciju: Potreban je poseban oprez i može se razmotriti sniženje doze kad se sildenafil ili tadalafil propisuju s idelalisibom uz pojačan nadzor zbog nuspojava.
<b>SEDATIVI/HIPNOTICI</b>		
Midazolam (uziman peroralno), triazolam	↑ koncentracije u serumu	Idelalisib se ne smije istovremeno primjenjivati s midazolamom (uzimanim peroralno) ili triazolamom.
Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ koncentracije u serumu	Preporučuje se praćenje koncentracija sedativa/hipnotika i može se razmotriti sniženje doze.

#### *CYP2C8 supstrati*

*In vitro*, idelalisib je i inhibirao i inducirao CYP2C8, ali nije poznato prenosi li se to na *in vivo* učinak na CYP2C8 supstrate. Savjetuje se oprez ako se Zydelig primjenjuje zajedno s lijekovima uske terapijske širine koji su supstrati CYP2C8 (paklitaksel).

#### *Supstrati inducibilnih enzima (npr., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 i UGT)*

*In vitro*, idelalisib je inducirao nekoliko enzima pa se ne može isključiti rizik od smanjene izloženosti supstratima inducibilnih enzima kao što su CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 i UGT te posljedično tome njihove smanjene djelotvornosti. Savjetuje se oprez ako se Zydelig primjenjuje zajedno s lijekovima uske terapijske širine koji su supstrati ovih enzima (varfarin, fenitoin, S-mefenitoin).

#### *BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i P-gp supstrati*

Istovremena primjena višestrukih doza idelalisiba od 150 mg dva puta dnevno u zdravih ispitanika dovela je do izloženosti rosuvastatinu (AUC 90% CI: 87; 121) usporedive s izloženošću digoksinu (AUC 90% CI: 98; 111), što ukazuje na to da idelalisib nije klinički značajan inhibitor BCRP, OATP1B1/1B3 ili sistemskog P-gp. Ne može se isključiti rizik od P-gp inhibicije u gastrointestinalnom traktu, koja može dovesti do povećane izloženosti osjetljivim supstratima crijevnog P-gp, kao što je dabigatran eteksilat.

## Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi

Na temelju nalaza u životinja, idelalisib može uzrokovati oštećenje fetusa. Žene trebaju izbjegavati trudnoću dok uzimaju Zydelig i još mjesec dana nakon završetka liječenja. Stoga žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju dok uzimaju Zydelig i još mjesec dana nakon prestanka liječenja. Trenutno nije poznato može li idelalisib smanjiti učinkovitost hormonske kontracepcije pa stoga žene koje uzimaju hormonsku kontracepciju trebaju dodatno koristiti i barijernu metodu kao drugi oblik kontracepcije.

#### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni idelalisiba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Zydelig tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se idelalisib i njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Zydelig.

#### Plodnost

Nema podataka o utjecaju idelalisiba na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama ukazuju na mogućnost štetnog utjecaja idelalisiba na plodnost i fetalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Zydelig ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Procjena nuspojava temelji se na dva ispitivanja faze 3 (ispitivanju 312-0116 i ispitivanju 312-0119) i šest ispitivanja faze 1 i 2. Ispitivanje 312-0116 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u kojem je 110 ispitanika prethodno liječenih zbog KLL primalo idelalisib + rituksimab. Nadalje, 86 ispitanika u ovom ispitivanju koji su bili randomizirani da primaju placebo + rituksimab nastavilo je primati idelalisib kao monoterapiju u produžetku ispitivanja (ispitivanje 312-0117). Ispitivanje 312-0119 bilo je randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje u kojem su 173 ispitanika prethodno liječena zbog KLL primala idelalisib + ofatumumab. Ispitivanja faze 1 i 2 procjenjivala su sigurnost primjene idelalisiba u ukupno 535 ispitanika s hematološkim zloćudnim bolestima, uključujući 399 ispitanika koji su primali idelalisib (bilo koju dozu) kao monoterapiju i 136 ispitanika koji su primali idelalisib u kombinaciji s anti-CD20 monoklonskim protutijelom (rituksimabom ili ofatumumabom).

#### Tablični popis nuspojava

Zabilježene nuspojave pri uzimanju idelalisiba u monoterapiji ili u kombinaciji s anti-CD20 monoklonskim protutijelima (rituksimabom ili ofatumumabom) prikazane su u tablici 2. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 2: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u ispitanika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali idelalisib**

Nuspojava	Bilo koji stupanj	≥ 3. stupanj
<i>Infekcije i infestacije</i>		
Infekcije (uključujući pneumoniju izazvanu uzročnikom <i>Pneumocystis jirovecii</i> i infekciju CMV-om)*	vrlo često	vrlo često
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		
Neutropenija	vrlo često	vrlo često
Limfocitoza**	vrlo često	često
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja</i>		
Pneumonitis	često	često
Organizirajuća pneumonija	manje često	manje često
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		
Proljev/kolitis	vrlo često	vrlo često
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		
Povišene vrijednosti transaminaza	vrlo često	vrlo često
Hepatocelularno oštećenje	često	često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		
Osip***	vrlo često	često
Stevens-Johnsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza	rijetko	rijetko
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		
Vrućica	vrlo često	često
<i>Pretrage</i>		
Povišene vrijednosti triglicerida	vrlo često	često

\* Obuhvaćaju oportunističke infekcije kao i bakterijske i virusne infekcije poput pneumonije, bronhitisa i sepse.

\*\* Limfocitoza prouzročena idelalisibom ne smije se smatrati progresivnom bolešću u odsutnosti drugih kliničkih nalaza (vidjeti dio 5.1).

\*\*\* Uključuje preporučene izraze: ekfolijativni dermatitis, osip, eritematozni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritični osip, poremećaj kože i ekfolijativni osip.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Infekcije (vidjeti dio 4.4)*

U skupinama liječenim idelalisibom uočene su veće učestalosti svih infekcija, uključujući infekcije 3. i 4. stupnja, u usporedbi s kontrolnim skupinama u kliničkim ispitivanjima idelalisiba. Najčešće su bile uočene infekcije dišnog sustava i septički događaji. U mnogim slučajevima patogen nije bio identificiran; međutim, među onima koji su identificirani bili su i konvencionalni i oportunistički patogeni, uključujući PJP i CMV. Gotovo sve infekcije PJP-om, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, pojavile su se u odsutnosti profilakse PJP-a. Bilo je slučajeva PJP-a nakon prekida liječenja idelalisibom.

#### *Osip*

Osip je uglavnom bio blag do umjeren i doveo je do prekida liječenja u otprilike 1,7% ispitanika. U ispitivanjima 312-0116/0117 i 312-0119, osip (zabilježen kao ekfolijativni dermatitis, osip, eritematozni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritični osip i poremećaj kože) se pojavio u 28,3% ispitanika koji su primali idelalisib + anti-CD20 monoklonsko protutijelo (rituksimab ili ofatumumab) i 7,7% onih koji su primali samo anti-CD20 monoklonsko protutijelo (rituksimab ili ofatumumab). Od toga, u 4,9% ispitanika koji su primali idelalisib + anti-CD20 monoklonsko protutijelo (rituksimab ili ofatumumab) i 1,0% ispitanika koji su

primali samo anti-CD20 monoklonsko protutijelo (rituksimab ili ofatumumab) pojavio se osip 3. stupnja, a ni u jednog ispitanika nije se pojavila nuspojava 4. stupnja. Osip se obično povukao uz liječenje (npr. topikalni i/ili oralni steroidi, difenhidramin) i prekid uzimanja lijeka u teškim slučajevima (vidjeti dio 5.3, fototoksičnost).

*Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (vidjeti dio 4.4)*

Rijetko su se javili slučajevi SJS-a i TEN-a kada se idelalisib primjenjivao istovremeno s drugim lijekovima koji su povezani s tim sindromima (bendamustinom, rituksimabom, alopurinolom i amoksicilinom). SJS ili TEN javili su se unutar jednog mjeseca primjene kombinacije tih lijekova i rezultirali smrtnim ishodom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V**.

## 4.9 Predoziranje

Ako dođe do predoziranja, pacijent mora biti pod nadzorom kako bi se uočili znakovi toksičnosti (vidjeti dio 4.8). Liječenje predoziranja Zydeligom obuhvaća opće suportivne mjere uključujući nadzor vitalnih znakova, kao i promatranje kliničkog statusa pacijenta.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, drugi antineoplastici, ATK oznaka: **L01XX47**

Mehanizam djelovanja

Idelalisib inhibira fosfatidil-inozitol-3-kinazu p110 $\delta$  (PI3K $\delta$ ), koja je pretjerano aktivna u zloćudnim bolestima B-stanica i ključna u brojnim signalnim putevima koji pokreću proliferaciju, preživljavanje, naseljavanje i zadržavanje zloćudnih stanica u limfnom tkivu i koštanoj srži. Idelalisib je selektivni inhibitor vezanja adenosin-5'-trifosfata (ATP-a) na katalitičku domenu PI3K $\delta$ , čime se inhibira fosforilacija fosfatidil-inozitola, ključnog lipidnog drugog glasnika, i sprečava fosforilacija kinaze Akt (protein kinaze B).

Idelalisib inducira apoptozu i inhibira proliferaciju staničnih linija dobivenih iz zloćudnih B-stanica te primarnih tumorskih stanica. Inhibicijom signalizacije preko receptora za kemokine CXCR4 i CXCR5 koje induciraju kemokini CXCL12 odnosno CXCL13, idelalisib inhibira naseljavanje i zadržavanje zloćudnih B-stanica u mikrookolinu tumora, uključujući limfno tkivo i koštano srž.

U kliničkim ispitivanjima nisu utvrđena objašnjenja mehanizma za razvoj rezistencije na liječenje idelalisibom. Daljnja ispitivanja ove teme u trenutačnim ispitivanjima zloćudne bolesti B-stanica nisu planirana.

Farmakodinamički učinci

*Elektrokardiografija*

Učinak idelalisiba (150 mg i 400 mg) na QT/QTc interval ocijenjen je *crossover* ispitivanjem kontroliranim placeboom i pozitivnom kontrolom (moksifloksacin 400 mg) u 40 zdravih ispitanika. Pri dozi 2,7 puta većoj od najveće preporučene doze idelalisib nije produljio QT/QTc interval (tj., < 10 ms).



## *Limfocitoza*

Pri uvođenju idelalisiba opaženo je privremeno povećanje broja limfocita (tj. povećanje od  $\geq 50\%$  u odnosu na početnu vrijednost i iznad apsolutnog broja limfocita od  $5000/\mu\text{l}$ ). To je zabilježeno u približno dvije trećine pacijenata s KLL-om liječenih idelalisibom kao monoterapijom i jednoj četvrtini pacijenata s KLL-om liječenih idelalisibom u kombiniranoj terapiji. Izolirana limfocitoza obično započne tijekom prva 2 tjedna terapije idelalisibom i često je povezana sa smanjenjem limfadenopatije. Ova opažena limfocitoza farmakodinamički je učinak i ne smije se smatrati progresivnom bolešću ako nema drugih kliničkih nalaza.

## Klinička djelotvornost u kroničnoj limfocitnoj leukemiji

### *Idelalisib u kombinaciji s rituksimabom*

Ispitivanje 312-0116 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 na 220 ispitanika prethodno liječenih zbog KLL kojima je bilo potrebno liječenje, ali nisu bili pogodni za citotoksičnu kemoterapiju. Ispitanici su bili randomizirani 1:1 i primili 8 ciklusa rituksimaba (prvi ciklus od  $375 \text{ mg/m}^2$  površine tijela [BSA], sljedeći ciklusi od  $500 \text{ mg/m}^2$  BSA) u kombinaciji s placebom uzimanim peroralno dva puta dnevno ili s idelalisibom  $150 \text{ mg}$  dva puta dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Medijan dobi ispitanika iznosio je 71 godinu (raspon: 47-92) sa  $78,2\%$  ispitanika starijih od 65 godina;  $65,5\%$  muškaraca i  $90,0\%$  bijelaca;  $64,1\%$  imalo je Rai stadij III ili IV, a  $55,9\%$  Binet stadij C. Većina ispitanika imala je nepovoljne citogenetske prognostičke faktore:  $43,2\%$  imalo je 17p kromosomsku deleciju i/ili mutaciju tumorskog proteina 53 (*TP53*) te je  $83,6\%$  imalo nemutirane gene za promjenjivu domenu teškog lanca imunoglobulina (*IGHV*). Medijan vremena od postavljanja dijagnoze KLL-a do randomizacije iznosio je 8,5 godina. Medijan bodova na ljestvici za procjenu kumulativnog učinka bolesti (CIRS) u ispitanika bio je 8. Medijan broja prethodnih terapija bio je 3,0. Skoro svi ( $95,9\%$ ) ispitanici već su primali anti-CD20 monoklonska protutijela. Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez progresije bolesti (PFS, *progression free survival*). Rezultati djelotvornosti sažeti su u tablicama 3 i 4. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prikazana je na slici 1.

U usporedbi s rituksimabom + placebom, liječenje s idelalisibom + rituksimabom pokazalo je statistički značajna i klinički važna poboljšanja fizičkog, socijalnog i funkcionalnog stanja, kao i poboljšanje na podljestvicama specifičnima za leukemiju (FACT-LEU) instrumenta za Funkcionalnu procjenu terapije raka te statistički značajna i klinički važna poboljšanja anksioznosti, depresije i uobičajenih aktivnosti mjereno Europskim upitnikom za procjenu kvalitete života (EQ-5D).

**Tablica 3: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja 312-0116**

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

CI: interval pouzdanosti; R: rituksimab; n: broj ispitanika s odgovorom; N: broj ispitanika u skupini; NR: nije dostignuto (engl. *not reached*). Analize PFS-a, ukupne stope odgovora (ORR, *overall response rate*) i stope odgovora limfnih čvorova (LNR, *lymph node response rate*) temeljene su na procjeni neovisnog stručnog povjerenstva (IRC, *independent review committee*).

\* ORR je definiran kao udio ispitanika koji su postigli potpuni odgovor (CR, *complete response*) ili parcijalni odgovor (PR, *partial response*) prema kriterijima odgovora *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) iz 2013. i članka prema Chesonu (2012).

\*\* LNR je definiran kao udio ispitanika koji su postigli smanjenje zbroja umnožaka najvećih okomitih promjera praćenih lezija  $\geq 50\%$ . U analizu su uključeni samo ispitanici koji su bili procjenjivi i na početnoj procjeni i na  $\geq 1$  procjeni nakon početne.

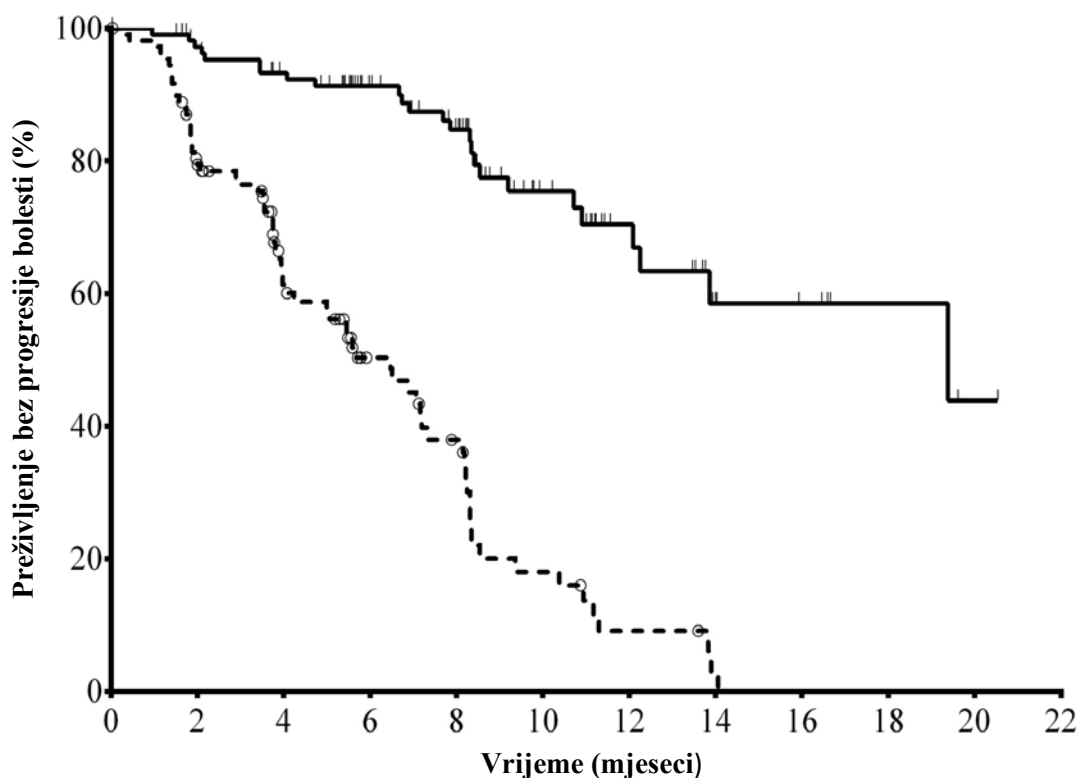
<sup>^</sup> Analiza ukupnog preživljenja (OS, *overall survival*) uključuje podatke o ispitanicima koji su primali placebo + R u ispitivanju 312-0116 i koji su poslije primali idelalisib u produžetku ispitivanja, na temelju analize prema namjeri liječenja.

**Tablica 4: Kratak pregled PFS-a i stopa odgovora u unaprijed određenim podskupinama iz ispitivanja 312-0116**

	<b>Idelalisib + R</b> <b>N = 46</b>	<b>Placebo + R</b> <b>N = 49</b>
<b>Delecija 17p/mutacija TP53</b>		
PFS medijan (mjeseci) (95% CI)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Omjer hazarda (95% CI)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95% CI)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
<b>Nemutiran IGHV</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
PFS medijan (mjeseci) (95% CI)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Omjer hazarda (95% CI)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95% CI)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1% (8,5; 24,0)
<b>Dob <math>\geq 65</math> godina</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
PFS medijan (mjeseci) (95% CI)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Omjer hazarda (95% CI)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95% CI)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

CI: interval pouzdanosti; R: rituksimab; N: broj ispitanika u skupini, NR: nije dostignuto

**Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u ispitivanju 312-0116 (populacija s namjerom liječenja)**



N pod rizikom (dogadaji)

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)

Puna crta: idelalisib + R (N = 110), isprekidana crta: placebo + R (N = 110)

R: rituksimab; N: broj ispitanika u skupini

Analiza PFS-a temeljena je na procjeni IRC-a. Za ispitanike u skupini placebo + R, kratak pregled uključuje podatke do primjene prve doze idelalisiba u produžetku ispitivanja.

Ispitivanje 101-08/99 uključilo je 64 ispitanika s prethodno neliječenom KLL, uključujući i 5 ispitanika s limfomom malih limfocita (SLL, *small lymphocytic lymphoma*). Ispitanici su primali idelalisib 150 mg dva puta dnevno i rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup> BSA tjedno dok nisu primili 8 doza. ORR je iznosio 96,9% s 12 CR-ova (18,8%) i 50 PR-ova (78,1%), uključujući 3 CR-a i 6 PR-ova u ispitanika s delecijom 17p i/ili mutacijom *TP53* te 2 CR-a i 34 PR-a u ispitanika s nemutiranim *IGHV*. Medijan trajanja odgovora (DOR, *duration of response*) nije dosegnut.

#### *Idelalisib u kombinaciji s ofatumumabom*

Ispitivanje 312-0119 bilo je randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 3 na usporednim skupinama provedeno u 261 ispitanika prethodno liječenih zbog KLL koji su imali mjerljivu limfadenopatiju, zahtijevali liječenje i u kojih je progresija KLL nastupila za < 24 mjeseca od završetka zadnje prethodne terapije. Ispitanici su bili randomizirani u omjeru 2:1 kako bi primali idelalisib u dozi od 150 mg dva puta dnevno i 12 infuzija ofatumumaba tijekom 24 tjedna ili samo 12 infuzija ofatumumaba tijekom 24 tjedna. Ofatumumab se u prvoj infuziji primijenio u dozi od 300 mg te se nastavio primjenjivati u dozi od 1000 mg u skupini koja je primala idelalisib + ofatumumab ili u dozi od 2000 mg u skupini koja je primala samo ofatumumab svakog tjedna dok se nije primijenilo 7 doza, a potom svaka 4 tjedna dok se nije primijenilo 4 doze. Idelalisib se uzimao do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Medijan dobi iznosio je 68 godina (raspon: 61-74), sa 64,0% ispitanika starijih od 65 godina; 71,3% muškaraca i 84,3% bijelaca; 63,6% imalo je Rai stadij III ili IV, a 58,2% imalo je Binet stadij C. Većina ispitanika imala je nepovoljne citogenetske prognostičke faktore: 39,5% imalo je 17p

kromosomsku deleciju i/ili mutaciju TP53 te je 78,5% imalo nemutirane gene za IGHV. Medijan vremena od postavljanja dijagnoze iznosio je 7,7 godina. Medijan bodova na ljestvici CIRS u ispitanika bio je 4. Medijan broja prethodnih terapija bio je 3,0. Primarna mjera ishoda bio je PFS. Rezultati djelotvornosti sažeti su u tablicama 5 i 6. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prikazana je na slici 2.

**Tablica 5: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b> <b>N = 174</b>	<b>Ofatumumab</b> <b>N = 87</b>
<b>PFS</b> Medijan (mjeseci) (95% CI)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Omjer hazarda (95% CI)	0,27 (0,19; 0,39)	
P-vrijednost	< 0,0001	
<b>ORR*</b> n (%) (95% CI)	131 (75,3%) (68,2; 81,5)	16 (18,4%) (10,9; 28,1)
Omjer izgleda (95% CI)	15,94 (7,8; 32,58)	
P-vrijednost	< 0,0001	
<b>LNR**</b> n/N (%) (95% CI)	153/164 (93,3%) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4; 12,2)
Omjer izgleda (95% CI)	486,96 (97,91; 2424,85)	
P-vrijednost	< 0,0001	
<b>OS</b> Medijan (mjeseci) (95% CI)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,9; NR)
Omjer hazarda (95% CI)	0,74 (0,44; 1,25)	
P-vrijednost	0,27	

CI: interval pouzdanosti; O: ofatumumab; n: broj ispitanika s odgovorom; N: broj ispitanika u skupini; NR: nije dostignuto (od engl. *not reached*). Analize PFS-a, ukupne stope odgovora (ORR, *overall response rate*) i stope odgovora limfnih čvorova (LNR, od engl. *lymph node response rate*) temeljene su na procjeni neovisnog stručnog povjerenstva (IRC, od engl. *independent review committee*).

\* ORR je definiran kao udio ispitanika koji su postigli potpuni odgovor (CR, od engl. *complete response*) ili parcijalni odgovor (PR, od engl. *partial response*) i u kojih je taj odgovor bio održan najmanje 8 tjedana.

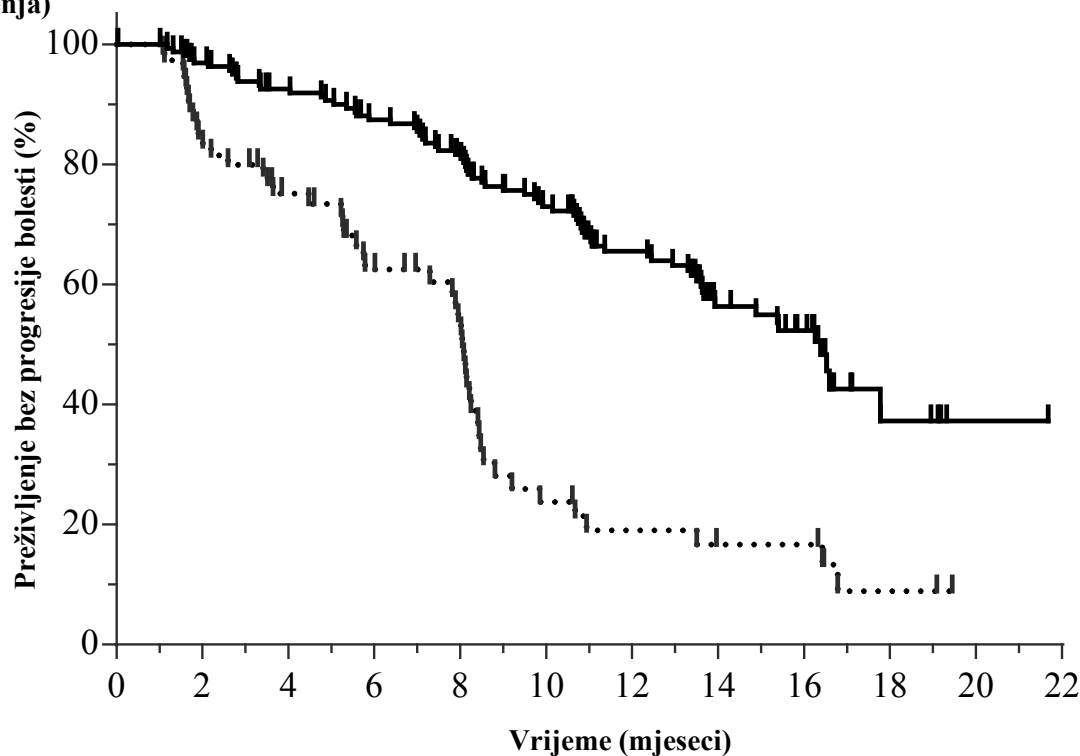
\*\* LNR je definiran kao udio ispitanika koji su postigli smanjenje zbroja umnožaka najvećih okomitih promjera praćenih lezija  $\geq 50\%$ . U analizu su uključeni samo ispitanici koji su bili procjenjivi i na početnoj procjeni i na  $\geq 1$  procjeni nakon početne.

**Tablica 6: Kratak pregled PFS-a i stopa odgovora u unaprijed određenim podskupinama iz ispitivanja 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b> <b>N = 70</b>	<b>Ofatumumab</b> <b>N = 33</b>
<b>Delecija 17p/mutacija TP53</b>		
PFS medijan (mjeseci) (95% CI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Omjer hazarda (95% CI)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95% CI)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
<b>Nemutiran IGHV</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 68</b>
PFS medijan (mjeseci) (95% CI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Omjer hazarda (95% CI)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95% CI)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
<b>Dob <math>\geq 65</math> godina</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 60</b>
PFS medijan (mjeseci) (95% CI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Omjer hazarda (95% CI)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95% CI)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

CI: interval pouzdanosti; O: ofatumumab; N: broj ispitanika u skupini

**Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u ispitivanju 312-0119 (populacija s namjerom liječenja)**



N pod rizikom (dogadaji)

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)

Puna crta: idelalisib + O (N = 174), isprekidana crta: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: broj ispitanika u skupini

### Klinička djelotvornost u folikularnom limfomu

Sigurnost i djelotvornost idelalisiba procijenjena je multicentričnim kliničkim ispitivanjem na jednoj skupini (ispitivanje 101-09) provedenim na 125 ispitanika s indolentnim B-staničnim non-Hodgkinovim limfomom (iNHL, uključujući FL, n = 72; SLL, n = 28; limfoplazmocitni limfom/Waldenströмова makroglobulinemija [LPL/WM], n = 10 i limfom marginalne zone [MZL], n = 15). Svi ispitanici bili su refrakterni na rituksimab i 124 od 125 ispitanika bilo je refrakterno na najmanje jedan alkilirajući lijek. Stotinu i dvanaest (89,6%) ispitanika bilo je refrakterno na posljednji tretman prije ulaska u ispitivanje.

Od 125 uključenih ispitanika, 80 (64%) su bili muškarci, medijan dobi iznosio je 64 godine (raspon: 33 do 87), a 110 (89%) su bili bijelci. Ispitanici su primali 150 mg idelalisiba peroralno dva puta dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Primarna mjera ishoda bio je ORR definiran kao udio ispitanika koji je dosegao CR ili PR (temeljeno na Revidiranim kriterijima odgovora na liječenja za zloćudne limfome, engl. *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [Cheson]) i, za ispitanike s Waldenströmovom makroglobulinemijom, koji su dosegli slab odgovor (MR, *minor response*) (temeljeno na Procjeni odgovora na liječenje za Waldenströmovu makroglobulinemiju, engl. *Response Assessment for Waldenström macroglobulinaemia* [Owen]). Sekundarna mjera ishoda bio je DOR definiran kao vrijeme proteklo od prvog zabilježenog odgovora (CR, PR, ili MR) do prve zabilježene progresije bolesti ili smrti bilo kojeg uzroka. Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 7.

**Tablica 7: Kratak pregled odgovora ispitanika s FL liječenih idelalisibom (IRC procjena)**

Obilježje	Ispitanici n (%)
ORR (folikularni limfom)* 95% CI	39 (54,2) 42,0 - 66,0
ORR (svi ispitanici)* 95% CI	71 (56,8) 47,6 - 65,6
Odgovor (folikularni limfom)* CR PR	6 (8,3) 33 (45,8)

CI: interval pouzdanosti; n: broj ispitanika s odgovorom

\* Odgovor je odredilo neovisno stručno povjerenstvo (IRC), vrijedi ORR = potpuni odgovor (CR) + parcijalni odgovor (PR).

Medijan DOR-a za sve ispitanike iznosio je 12,5 mjeseci (12,5 mjeseci za ispitanike s SLL, a za ispitanike s FL, LPL/WM i MZL nije dostignut). Od 122 ispitanika s mjerljivim limfnim čvorovima na prvom i kasnijim pregledima, 67 ispitanika (54,9%) doseglo je smanjenje zbroja umnožaka promjera (SPD) praćenih lezija  $\geq 50\%$  u odnosu na početak. Od ispitanika koji nisu odgovorili na liječenje, 10 (8,0%) ih je imalo progresivnu bolest kao najbolji odgovor, a 2 (1,6%) nisu bila procjenjiva. Medijan OS, uključujući dugotrajno praćenje svih 125 ispitanika, iznosio je 20,3 mjeseca.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja idelalisiba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju neoplazmi zrelih B-stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Nakon primjene jedne doze idelalisiba peroralno vršna koncentracija u plazmi postiže se za 2 - 4 sata ako je doza uzeta s hranom i za 0,5 - 1,5 sati ako je uzeta natašte.

Nakon primjene 150 mg idelalisiba dva puta dnevno prosječna (raspon)  $C_{max}$  i AUC u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 1953 (272; 3905) ng/ml i 10 439 (2349; 29 315) ng•h/ml za idelalisib te 4039 (669; 10 897) ng/ml i 39 744 (6002; 119 770) ng•h/ml za GS-563117. Izloženost idelalisibu u plazmi ( $C_{max}$  i AUC) približno je proporcionalna dozi između 50 mg i 100 mg, a manja je nego proporcionalna dozi pri primjeni više od 100 mg.

#### Učinci hrane

U usporedbi s primjenom natašte, primjena idelalisiba u kapsuli formuliranoj u ranoj fazi razvoja lijeka s obrokom bogatim mastima nije uzrokovala promjene u  $C_{max}$ , a srednja vrijednost  $AUC_{inf}$  porasla je za 36%. Idelalisib se može uzimati bez obzira na hranu.

#### Distribucija

Od 93% do 94% idelalisiba veže se na proteine plazme pri koncentracijama opaženim u kliničkim uvjetima. Srednja vrijednost omjera koncentracija u krvi i plazmi iznosila je približno 0,5. Prividni volumen distribucije idelalisiba (srednja vrijednost) bio je približno 96 l.

#### Biotransformacija

Idelalisib se primarno metabolizira putem aldehid-oksidaze, a u manjoj mjeri putem CYP3A i UGT1A4. Njegov primarni i jedini cirkulirajući metabolit, GS-563117, je inaktivan prema PI3Kδ.

#### Eliminacija

Poluvrijeme terminalne eliminacije idelalisiba bilo je 8,2 (raspon: 1,9 - 37,2) sata, a prividni klirens 14,9 (raspon: 5,1 - 63,8) l/h nakon peroralne primjene 150 mg dva puta dnevno. Nakon jednokratne

peroralne doze od 150 mg idelalisiba označenog ugljikom [<sup>14</sup>C] približno 78% izlučeno je stolicom, a 15% mokraćom. Nepromijenjeni idelalisib činio je 23% ukupne radioaktivnosti prisutne u mokraći tijekom 48 sati i 12% ukupne radioaktivnosti u stolici tijekom 144 sata.

#### Podaci o interakcijama *in vitro*

*In vitro* podaci pokazali su da idelalisib nije inhibitor metaboličkih enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A ili UGT1A1 ili prijenosnika OAT1, OAT3 ili OCT2.

GS-563117 nije inhibitor metaboličkih enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili UGT1A1 ili prijenosnika P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ili OCT2.

#### Posebne populacije

##### *Spol i rasa*

Populacijska analiza farmakokinetike pokazala je da spol i rasa nemaju klinički značajan učinak na izloženost idelalisibu ili GS-563117.

##### *Stariji*

Populacijska analiza farmakokinetike pokazala je da dob nema klinički značajan učinak na izloženost idelalisibu ili GS-563117, što obuhvaća i usporedbu starijih ispitanika (u dobi od 65 godina i stariji) s mladima.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ispitivanje farmakokinetike i sigurnosti idelalisiba provedeno je na zdravim ispitanicima i ispitanicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjen CrCl 15-29 ml/min). Nakon jedne doze od 150 mg nisu uočene klinički značajne promjene u izloženosti idelalisibu ili GS-563117 u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Ispitivanje farmakokinetike i sigurnosti idelalisiba provedeno je na zdravim ispitanicima i ispitanicima s umjerenim (Child-Pugh stadij B) ili teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre. Nakon jedne doze od 150 mg AUC idelalisiba (ukupnog, tj. vezanog i nevezanog zajedno) bila je ~60% veća u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem u usporedbi s odgovarajućim kontrolnim ispitanicima. AUC idelalisiba (nevezanog), nakon što su se uračunale razlike u vezanju za proteine, bio je ~80% (1,8 puta) viši u ispitanika s umjerenim i ~152% (2,5 puta) viši u ispitanika s teškim oštećenjem u usporedbi s odgovarajućim kontrolnim ispitanicima.

##### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika idelalisiba u pedijatrijskih ispitanika nije ustanovljena (vidjeti dio 4.2).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Toksičnost ponovljenih doza

Idelalisib uzrokuje limfocitnu depleciju u slezeni, timusu, limfnim čvorovima i limfnom tkivu povezanom s crijevima. Općenito, područja ovisna o B limfocitima bila su jače zahvaćena nego područja ovisna o T limfocitima. Idelalisib je u štakora pokazao mogućnost inhibicije imunološkog odgovora protutijelima ovisnog o T limfocitima. Ipak, idelalisib nije inhibirao normalan odgovor domaćina na *Staphylococcus aureus* niti je pogoršao mijelosupresivni učinak ciklofosfamida. Smatra se da idelalisib nema široko imunosupresivno djelovanje.

Idelalisib je izazvao upalne promjene i u štakora i u pasa. U ispitivanjima u trajanju do 4 tjedna u štakora i pasa zabilježena je nekroza jetre pri 7 odnosno 5 puta većoj izloženosti (temeljenoj na AUC) od izloženosti ljudi. Porast transaminaza u serumu bio je povezan s nekrozom jetre u pasa, ali nije uočen u štakora. Ni oštećenje funkcije jetre niti dugotrajno povišenje transaminaza nije uočeno u štakora ili pasa u ispitivanjima u trajanju od 13 tjedana i duže.

### Genotoksičnost

Idelalisib nije uzrokovao mutacije u ispitivanjima mutagenosti na bakterijama (Amesov test), nije pokazao klastogena svojstva u *in vitro* ispitivanju kromosomskih aberacija na humanim limfocitima iz periferne krvi niti je pokazao genotoksičnost u *in vivo* mikronukleus testu na štakorima.

### Kancerogenost

Kancerogeni potencijal idelalisiba procijenjen je u 26-tjednom ispitivanju na RasH2 transgeničnim miševima te u dvogodišnjem ispitivanju na štakorima. Idelalisib nije bio kancerogen u miševa pri izloženosti do 1,4/7,9 puta (mužjaci/ženke) većoj od izloženosti u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima kojima je primijenjena preporučena doza od 150 mg dvaput dnevno. U mužjaka štakora opažena je niska incidencija tumora stanica pankreasnih otočića gušterače s povećanjem ovisnim o dozi pri izloženosti koja iznosi do 0,4 puta vrijednosti izloženost u ljudi pri preporučenoj dozi; slični nalazi nisu opaženi u ženki štakora pri granici izloženosti od 0,62 puta.

### Reproduktivna i razvojna toksičnost

U ispitivanju embriofetalnog razvoja na štakorima zabilježeni su povećan postimplantacijski gubitak, malformacije (nedostatak kaudalnih, a u nekim slučajevima i sakralnih kralješaka), razlike u razvoju kostura i smanjena tjelesna težina fetusa. Malformacije su zabilježene pri 12 puta većoj izloženosti temeljenoj na AUC od izloženosti ljudi. Učinci na embriofetalni razvoj nisu ispitivani na drugoj vrsti.

Degeneracija sjemenih kanalića u testisima zabilježena je u ispitivanjima ponovljenih doza u pasa i štakora koja su trajala 2 - 13 tjedana, ali ne u onima koja su trajala 26 tjedana i duže. U ispitivanju plodnosti na mužjacima štakora zabilježeno je smanjenje težine epididimisa i testisa, ali štetni učinci na parenje ili pokazatelje plodnosti, degeneracije ili gubitak spermatogeneze nisu zabilježeni. Nije bilo utjecaja na plodnost u ženki štakora.

### Fototoksičnost

Procjena moguće fototoksičnosti idelalisiba na staničnoj liniji BALB/c 3T3 embrionalnih fibroblasta miša nije dovela do konačnog zaključka zbog citotoksičnosti na *in vitro* testu. Glavni metabolit, GS-563117, može pojačati fototoksičnost kad se stanice istovremeno izlože UVA svjetlosti. Postoji mogući rizik da bi idelalisib, putem svog glavnog metabolita, GS-563117, mogao uzrokovati fotoosjetljivost u liječenih pacijenata.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
hidroksipropilceluloza (E643)  
karmelozanatrij, umrežena  
natrijev škroboglikolat  
magnezijev stearat

#### Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E1203)  
makrogol 3350 (E1521)  
titanijev dioksid (E171)  
talk (E553B)  
crveni željezov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.



### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Boca izrađena od polietilena visoke gustoće (HDPE), zatvorena polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, sadrži 60 filmom obloženih tableta i poliesterski smotuljak.

Jedna kutija sadrži 1 bocu.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/938/002

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 18. rujna 2014.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 8 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Nakon navedenog, nositelj odobrenja će periodička izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Podnositelj treba podnijeti završno izvješće o produžetku ispitivanja faze 3 GS-US-312-0117 za procjenu djelotvornosti i sigurnosti idelalisiba (GS-1101) u kombinaciji s rituksimabom kod prethodno liječene KLL. Potrebno je podnijeti ažurirane podatke o PFS, OS i trajanju odgovora u pacijenata s delecijom 17p/mutacijom <i>TP53</i> ili bez njih te u cijele populacije.	31. prosinca 2018.
Podnositelj treba podnijeti završno izvješće o ispitivanju faze 2 101-09 za procjenu djelotvornosti i sigurnosti idelalisiba u ispitanika s indolentnim B-staničnim NHL refrakternim na rituksimab i alkilirajuće lijekove. Potrebno je podnijeti ažurirane podatke o sigurnosti i djelotvornosti uključujući ukupno preživljenje te ažurirane rezultate analiza ispitanika s limfopenijom na početku ispitivanja.	30. lipnja 2019.
Podnositelj treba podnijeti završno izvješće o produžetku ispitivanja 101-99.	31. prosinca 2018.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**OZNAČIVANJE KUTIJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zydelig 100 mg filmom obložene tablete  
idelalisib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg idelalisiba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži boju sunset yellow FCF (E110), za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložene tablete  
60 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/938/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zydelig 100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC: {broj}  
SN: {broj}  
NN: {broj}



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OZNAČIVANJE BOCE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zydelig 100 mg filmom obložene tablete  
idelalisib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg idelalisiba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži boju sunset yellow FCF (E110), za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložene tablete  
60 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/938/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**OZNAČIVANJE KUTIJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zydelig 150 mg filmom obložene tablete  
idelalisib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg idelalisiba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložene tablete  
60 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/938/002

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zydelig 150 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC: {broj}  
SN: {broj}  
NN: {broj}

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OZNAČIVANJE BOCE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zydelig 150 mg filmom obložene tablete  
idelalisib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg idelalisiba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložene tablete  
60 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/938/002

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Zydelig 100 mg filmom obložene tablete idelalisib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Zydelig i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zydelig
3. Kako uzimati Zydelig
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zydelig
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Zydelig i za što se koristi**

Zydelig je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar idelalisib. Djeluje tako da blokira učinke enzima uključenog u umnožavanje i preživljavanje određenih bijelih krvnih stanica koje se zovu limfociti. Budući da je taj enzim pretjerano aktivan u određenim tumorskim bijelim krvnim stanicama, njegovim blokiranjem Zydelig ubija tumorske stanice i smanjuje njihov broj.

Zydelig se može koristiti za liječenje dvije različite vrste raka:

##### **Kronične limfocitne leukemije**

*Kronična limfocitna leukemija* (KLL) je rak vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu B limfociti. U toj bolesti, limfociti se prebrzo umnožavaju i predugo žive, tako da ih previše cirkulira u krvi.

U KLL-u se liječenje Zydeligom primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekom (rituksimabom ili ofatumumabom) u bolesnika koji imaju određene visokorizične čimbenike ili u bolesnika čiji se rak vratio nakon najmanje jednog prethodnog liječenja.

##### **Folikularnog limfoma**

*Folikularni limfom* (FL) je rak vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu B limfociti. U folikularnom limfomu, B limfociti se prebrzo umnožavaju i predugo žive, tako da ih je previše u limfnim čvorovima. U FL-u, Zydelig se koristi sam u bolesnika čiji rak nije odgovorio na dva prethodna liječenja protiv raka.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zydelig**

##### **Nemojte uzimati Zydelig**

- ako ste **alergični** na idelalisib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).  
→ **Obratite se svome liječniku** ako se to odnosi na Vas.



## Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Zydelig. Obavijestite svog liječnika:

- ako imate problema s jetrom
- ako imate bilo kakva druga medicinska stanja ili bolesti (osobito infekciju ili vrućicu)

U bolesnika koji uzimaju Zydelig pojavile su se ozbiljne i smrtonosne infekcije. Dok uzimate Zydelig, morate dodatno uzimati lijek koji će Vam dati liječnik za sprječavanje jedne vrste infekcije. Liječnik će Vas nadzirati zbog znakova infekcije. Ako se razbolite (osobito ako Vam se javi vrućica, kašalj ili otežano disanje) dok uzimate Zydelig, odmah o tome obavijestite liječnika.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite ili netko drugi na vama primijeti: gubitak pamćenja, poteškoće u razmišljanju, poteškoće s hodaњem ili gubitak vida – ovi simptomi mogu nastati uslijed vrlo rijetke, ali ozbiljne infekcije mozga koja može biti smrtonosna (progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili PML).

Prije i tijekom liječenja Zydeligom, **trebate obavljati uobičajene pretrage krvi**. To je zato da bi se provjerilo da nemate infekciju, da Vam jetra radi pravilno i da Vam je krvna slika normalna. Ako bude potrebno, Vaš liječnik može odlučiti privremeno prekinuti liječenje, a zatim ponovo nastaviti liječenje istom ili nižom dozom. Vaš liječnik također može odlučiti da se liječenje Zydeligom trajno prekine.

Zydelig može uzrokovati teški proljev. Obavijestite svog liječnika čim se pojavi prvi znak proljeva.

Zydelig može uzrokovati upalu pluća. Odmah obavijestite svog liječnika:

- ako Vam se javi ili pogorša kašalj
- ako osjećate nedostatak zraka ili otežano dišete

Zabilježena su teška stanja s mjehurima na koži u nekih osoba koje su Zydelig primale istovremeno s drugim lijekovima za koje se zna da uzrokuju ta stanja koja mogu biti opasna po život. Mjehuri također mogu zahvatiti sluznicu usta, spolnih organa i/ili očiju. Ljuštenje kože može dovesti do ozbiljne infekcije. Odmah obavijestite svog liječnika:

- ako imate crvenilo i mjehure na koži
- ako imate oticanje i mjehure na sluznici usta, spolnih organa i/ili očiju.

Prvih nekoliko tjedana liječenja Vaši laboratorijski testovi krvi mogu pokazati povećanje broja bijelih krvnih stanica (nazivaju se „limfociti“). To je očekivano i može trajati nekoliko mjeseci. To obično ne znači da Vam se rak krvi pogoršava. Liječnik će Vam provjeriti krvnu sliku prije ili tijekom liječenja Zydeligom, a u rijetkim slučajevima možda će Vam trebati dati drugi lijek. Upitajte liječnika što znače Vaši nalazi pretraga.

## Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer nije ispitan na ovoj dobnoj skupini.

## Drugi lijekovi i Zydelig

**Zydelig se ne bi trebao primjenjivati s niti jednim drugim lijekom ukoliko Vam Vaš liječnik nije rekao da je to sigurno.**

**Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.** To je jako važno jer uzimanje više lijekova u isto vrijeme može pojačati ili oslabiti njihov učinak.

Uzimanje Zydeliga s nekim lijekovima može spriječiti njihovo pravilno djelovanje ili pogoršati nuspojave. Osobito je važno obavijestiti Vašeg liječnika ako uzimate sljedeće:

- **alfuzosin**, lijek koji se primjenjuje za liječenje povećane prostate
- **dabigatran, varfarin**, lijekovi koji se primjenjuju za razrjeđivanje krvi

- **amiodaron, bepridil, dizopiramid, lidokain, kinidin**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje srčanih tegoba
- **dihidroergotamin, ergotamin**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje migrene
- **cisaprid**, lijek koji se primjenjuje za ublažavanje određenih želučanih tegoba
- **pimozid**, lijek koji se primjenjuje za liječenje abnormalnih misli i osjećaja
- **midazolam, triazolam**, kad se uzimaju kroz usta za ublažavanje tjeskobe i/ili Vam pomažu zaspati
- **kvetiapin**, lijek koji se primjenjuje za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje povišenog krvnog tlaka i srčanih tegoba
- **bosentan**, lijek koji se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije
- **sildenafil, tadalafil**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje impotencije i plućne hipertenzije, bolesti pluća koja otežava disanje
- **budezonid, flutikazon**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje peludne groznice i astme te **salmeterol**, koji se primjenjuje za liječenje astme
- **rifabutin**, lijek koji se primjenjuje za liječenje bakterijskih infekcija uključujući tuberkulozu
- **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih infekcija
- **boceprevir, telaprevir**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje hepatitisa C
- **karbamazepin, S-mefenitoin, fenitoin**, lijekovi koji se primjenjuju za sprječavanje napadaja
- **rifampicin**, lijek koji se primjenjuje u sprječavanju i liječenju tuberkuloze i drugih infekcija
- **gospinu travu (*Hypericum perforatum*)**, biljni pripravak za liječenje depresije i tjeskobe
- **alfentanil, fentanil, metadon, buprenorfin/nalokson**, lijekovi protiv bolova
- **ciklosporin, sirolimus, takrolimus**, lijekovi koji se primjenjuju za kontrolu imunološkog odgovora nakon transplantacije
- **kolhicin**, lijek koji se primjenjuje za liječenje gihta
- **trazodon**, lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije
- **buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje poremećaja živčanog sustava
- **dasatinib, nilotinib, paklitaksel, vinblastin, vinkristin**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje raka
- **hormonska kontracepcija koja se uzima kroz usta ili kontracepcijski implantati**, primjenjuju se za sprječavanje trudnoće
- **klaritromicin, telitromicin**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje bakterijskih infekcija
- **atorvastatin, lovastatin, simvastatin**, lijekovi koji se primjenjuju za snižavanje kolesterola

Zydelig se može propisati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje KLL. Vrlo je važno da pročitate i upute o lijeku koje dobijete uz te lijekove.

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o bilo kojem od svojih lijekova.

### Trudnoća i dojenje

- **Zydelig se ne smije uzimati u trudnoći.** Nema podataka o sigurnosti uzimanja ovog lijeka u trudnoći.
- **Koristite pouzdanu metodu kontracepcije** kako biste izbjegli trudnoću dok se liječite Zydeligom i još mjesec dana nakon završetka liječenja.
- **Zydelig može smanjiti djelovanje kontracepcijske „pilule“ i kontracepcijskog implantata.** Dok uzimate Zydelig i još mjesec dana nakon završetka liječenja morate koristiti i barijernu metodu kontracepcije, kao što su kondomi ili „spirala“.
- **Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite.**

**Ne smijete dojiti dok uzimate Zydelig.** Ako trenutno dojite, razgovarajte sa svojim liječnikom prije početka liječenja. Nije poznato izlučuje li se djelatna tvar iz Zydeliga u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno da će uzimanje Zydelig utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **Zydelig sadrži boju sunset yellow FCF (E110)**

Recite svom liječniku ako ste alergični na boju sunset yellow FCF (E110). Zydelig sadrži boju sunset yellow FCF koja može uzrokovati alergijske reakcije.

## **3. Kako uzimati Zydelig**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

**Preporučena doza** je 150 mg uzeta kroz usta dva puta na dan. Međutim, Vaš liječnik može smanjiti ovu dozu na 100 mg dva puta na dan ako Vam se jave određene nuspojave.

Zydelig se može uzimati s hranom ili bez hrane.

**Progutajte cijelu tabletu.** Nemojte žvakati ili drobiti tabletu. Ako imate problema s gutanjem tableta, obratite se svom liječniku.

### **Ako uzmete više Zydelig nego što ste trebali**

Ako slučajno uzmete više Zydelig nego što je preporučena doza, rizik od nuspojava kod Vas može biti povećan (vidjeti dio 4, *Moguće nuspojave*).

Odmah se javite svom liječniku ili u najbližu hitnu ambulantu za savjet. Ponesite bocu i ovu uputu o lijeku sa sobom kako biste mogli lakše opisati što ste uzeli.

### **Ako ste zaboravili uzeti Zydelig**

Pazite da ne propustite uzeti dozu Zydelig. Ako propustite uzeti dozu i sjetite se za manje od 6 sati, odmah uzmite propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s uobičajenim uzimanjem doza. Ako je prošlo više od 6 sati od propuštene doze, pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

### **Nemojte prestati uzimati Zydelig**

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam to ne kaže Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.**

**PRESTANITE uzimati Zydelig i odmah potražite liječničku pomoć ako osjetite nešto od sljedećeg:**

- crvenilo i mjehure na koži
- oticanje i mjehure na sluznici usta, spolnih organa i/ili očiju.

### **Druge nuspojave**

#### **Vrlo česte nuspojave**

*(mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)*

- proljev/upala debelog crijeva
- osip

- promjene broja bijelih krvnih stanica
- infekcije
- vrućica

*Pretrage krvi također mogu pokazati:*

- povišene razine jetrenih enzima u krvi

### **Česte nuspojave**

*(mogu se pojaviti u najviše 1 na 10 osoba)*

- upala pluća
- oštećenja jetre

*Pretrage krvi također mogu pokazati:*

- povišene razine masnoća u krvi

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Zydelig**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci ili kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Zydelig sadrži**

- **Djelatna tvar je idelalisib.** Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg idelalisiba.
- **Drugi sastojci su:**  
*Jezgra tablete:*  
Mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza (E463), umrežena karmelozanatrij, natrijev škroboglikolat, magnezijev stearat.  
  
*Film ovojnica:*  
Poli(vinilni alkohol) (E1203), makrogol 3350 (E1521), titanijev dioksid (E171), talk (E553B), sunset yellow FCF (E110).

### **Kako Zydelig izgleda i sadržaj pakiranja**

Filmom obložene tablete su narančaste, ovalne tablete s utisnutom oznakom “GSI” s jedne i “100” s druge strane.

Dostupna je sljedeća veličina pakiranja: kutija koja sadrži 1 plastičnu bocu sa 60 filmom obloženih tableta.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Zydelig 150 mg filmom obložene tablete idelalisib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Zydelig i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zydelig
3. Kako uzimati Zydelig
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zydelig
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Zydelig i za što se koristi**

Zydelig je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar idelalisib. Djeluje tako da blokira učinke enzima uključenog u umnožavanje i preživljavanje određenih bijelih krvnih stanica koje se zovu limfociti. Budući da je taj enzim pretjerano aktivan u određenim tumorskim bijelim krvnim stanicama, njegovim blokiranjem Zydelig ubija tumorske stanice i smanjuje njihov broj.

Zydelig se može koristiti za liječenje dvije različite vrste raka:

##### **Kronične limfocitne leukemije**

*Kronična limfocitna leukemija* (KLL) je rak vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu B limfociti. U toj bolesti, limfociti se prebrzo umnožavaju i predugo žive, tako da ih previše cirkulira u krvi.

U KLL-u se liječenje Zydeligom primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekom (rituksimabom ili ofatumumabom) u bolesnika koji imaju određene visokorizične čimbenike ili u bolesnika čiji se rak vratio nakon najmanje jednog prethodnog liječenja.

##### **Folikularnog limfoma**

*Folikularni limfom* (FL) je rak vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu B limfociti. U folikularnom limfomu, B limfociti se prebrzo umnožavaju i predugo žive, tako da ih je previše u limfnim čvorovima. U FL-u, Zydelig se koristi sam u bolesnika čiji rak nije odgovorio na dva prethodna liječenja protiv raka.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zydelig**

##### **Nemojte uzimati Zydelig**

- ako ste **alergični** na idelalisib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).  
→ **Obratite se svome liječniku** ako se to odnosi na Vas.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Zydelig. Obavijestite svog liječnika:

- ako imate problema s jetrom
- ako imate bilo kakva druga medicinska stanja ili bolesti (osobito infekciju ili vrućicu)

U bolesnika koji uzimaju Zydelig pojavile su se ozbiljne i smrtonosne infekcije. Dok uzimate Zydelig, morate dodatno uzimati lijek koji će Vam dati liječnik za sprječavanje jedne vrste infekcije. Liječnik će Vas nadzirati zbog znakova infekcije. Ako se razbolite (osobito ako Vam se javi vrućica, kašalj ili otežano disanje) dok uzimate Zydelig, odmah o tome obavijestite liječnika. u razmišljanju, poteškoće s hodanjem ili gubitak vida – ovi simptomi mogu nastati uslijed vrlo rijetke, ali ozbiljne infekcije mozga koja može biti smrtonosna (progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili PML).

Prije i tijekom liječenja Zydeligom, **trebate obavljati uobičajene pretrage krvi**. To je zato da bi se provjerilo da nemate infekciju, da Vam jetra radi pravilno i da Vam je krvna slika normalna. Ako bude potrebno, Vaš liječnik može odlučiti privremeno prekinuti liječenje, a zatim ponovo nastaviti liječenje istom ili nižom dozom. Vaš liječnik također može odlučiti da se liječenje Zydeligom trajno prekine.

Zydelig može uzrokovati teški proljev. Obavijestite svog liječnika čim se pojavi prvi znak proljeva.

Zydelig može uzrokovati upalu pluća. Odmah obavijestite svog liječnika:

- ako Vam se javi ili pogorša kašalj
- ako osjećate nedostatak zraka ili otežano dišete

Zabilježena su teška stanja s mjehurima na koži u nekih osoba koje su Zydelig primale istovremeno s drugim lijekovima za koje se zna da uzrokuju ta stanja koja mogu biti opasna po život. Mjehuri također mogu zahvatiti sluznicu usta, spolnih organa i/ili očiju. Ljuštenje kože može dovesti do ozbiljne infekcije. Odmah obavijestite svog liječnika:

- ako imate crvenilo i mjehure na koži
- ako imate oticanje i mjehure na sluznici usta, spolnih organa i/ili očiju.

Prvih nekoliko tjedana liječenja Vaši laboratorijski testovi krvi mogu pokazati povećanje broja bijelih krvnih stanica (nazivaju se „limfociti“). To je očekivano i može trajati nekoliko mjeseci. To obično ne znači da Vam se rak krvi pogoršava. Liječnik će Vam provjeriti krvnu sliku prije ili tijekom liječenja Zydeligom, a u rijetkim slučajevima možda će Vam trebati dati drugi lijek. Upitajte liječnika što znače Vaši nalazi pretraga.

### **Djeca i adolescenti**

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer nije ispitan na ovoj dobnoj skupini.

### **Drugi lijekovi i Zydelig**

**Zydelig se ne bi trebao primjenjivati s niti jednim drugim lijekom ukoliko Vam Vaš liječnik nije rekao da je to sigurno.**

**Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.** To je jako važno jer uzimanje više lijekova u isto vrijeme može pojačati ili oslabiti njihov učinak.

Uzimanje Zydeliga s nekim lijekovima može spriječiti njihovo pravilno djelovanje ili pogoršati nuspojave. Osobito je važno obavijestiti Vašeg liječnika ako uzimate sljedeće:

- **alfuzosin**, lijek koji se primjenjuje za liječenje povećane prostate
- **dabigatran, varfarin**, lijekovi koji se primjenjuju za razrjeđivanje krvi
- **amiodaron, bepridil, dizopiramid, lidokain, kinidin**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje srčanih tegoba



- **dihidroergotamin, ergotamin**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje migrene
- **cisaprid**, lijek koji se primjenjuje za ublažavanje određenih želučanih tegoba
- **pimozid**, lijek koji se primjenjuje za liječenje abnormalnih misli i osjećaja
- **midazolam, triazolam**, kad se uzimaju kroz usta za ublažavanje tjeskobe i/ili Vam pomažu zaspati
- **kvetiapin**, lijek koji se primjenjuje za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje povišenog krvnog tlaka i srčanih tegoba
- **bosentan**, lijek koji se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije
- **sildenafil, tadalafil**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje impotencije i plućne hipertenzije, bolesti pluća koja otežava disanje
- **budezonid, flutikazon**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje peludne groznice i astme te **salmeterol**, koji se primjenjuje za liječenje astme
- **rifabutin**, lijek koji se primjenjuje za liječenje bakterijskih infekcija uključujući tuberkulozu
- **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih infekcija
- **boceprevir, telaprevir**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje hepatitisa C
- **karbamazepin, S-mefenitoin, fenitoin**, lijekovi koji se primjenjuju za sprječavanje napadaja
- **rifampicin**, lijek koji se primjenjuje u sprječavanju i liječenju tuberkuloze i drugih infekcija
- **gospinu travu (*Hypericum perforatum*)**, biljni pripravak za liječenje depresije i tjeskobe
- **alfentanil, fentanil, metadon, buprenorfin/nalokson**, lijekovi protiv bolova
- **ciklosporin, sirolimus, takrolimus**, lijekovi koji se primjenjuju za kontrolu imunološkog odgovora nakon transplantacije
- **kolhicin**, lijek koji se primjenjuje za liječenje gihta
- **trazodon**, lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije
- **buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje poremećaja živčanog sustava
- **dasatinib, nilotinib, paklitaksel, vinblastin, vinkristin**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje raka
- **hormonska kontracepcija koja se uzima kroz usta ili kontracepcijski implantati**, primjenjuju se za sprječavanje trudnoće
- **klaritromicin, telitromicin**, lijekovi koji se primjenjuju za liječenje bakterijskih infekcija
- **atorvastatin, lovastatin, simvastatin**, lijekovi koji se primjenjuju za snižavanje kolesterola

Zydelig se može propisati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje KLL. Vrlo je važno da pročitate i upute o lijeku koje dobijete uz te lijekove.

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o bilo kojem od svojih lijekova.

### Trudnoća i dojenje

- **Zydelig se ne smije uzimati u trudnoći.** Nema podataka o sigurnosti uzimanja ovog lijeka u trudnoći.
- **Koristite pouzdanu metodu kontracepcije** kako biste izbjegli trudnoću dok se liječite Zydeligom i još mjesec dana nakon završetka liječenja.
- **Zydelig može smanjiti djelovanje kontracepcijske „pilule“ i kontracepcijskog implantata.** Dok uzimate Zydelig i još mjesec dana nakon završetka liječenja morate koristiti i barijernu metodu kontracepcije, kao što su kondomi ili „spirala“.
- **Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite.**

**Ne smijete dojiti dok uzimate Zydelig.** Ako trenutno dojite, razgovarajte sa svojim liječnikom prije početka liječenja. Nije poznato izlučuje li se djelatna tvar iz Zydeliga u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno da će uzimanje Zydeliga utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **3. Kako uzimati Zydelig**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

**Preporučena doza** je 150 mg uzeta kroz usta dva puta na dan. Međutim, Vaš liječnik može smanjiti ovu dozu na 100 mg dva puta na dan ako Vam se jave određene nuspojave.

Zydelig se može uzimati s hranom ili bez hrane.

**Progutajte cijelu tabletu.** Nemojte žvakati ili drobiti tabletu. Ako imate problema s gutanjem tableta, obratite se svom liječniku.

#### **Ako uzmete više Zydeliga nego što ste trebali**

Ako slučajno uzmete više Zydeliga nego što je preporučena doza, rizik od nuspojava kod Vas može biti povećan (vidjeti dio 4, *Moguće nuspojave*).

Odmah se javite svom liječniku ili u najbližu hitnu ambulantu za savjet. Ponesite bocu i ovu uputu o lijeku sa sobom kako biste mogli lakše opisati što ste uzeli.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Zydelig**

Pazite da ne propustite uzeti dozu Zydeliga. Ako propustite uzeti dozu i sjetite se za manje od 6 sati, odmah uzmite propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s uobičajenim uzimanjem doza. Ako je prošlo više od 6 sati od propuštene doze, pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

#### **Nemojte prestati uzimati Zydelig**

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam to ne kaže Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.**

**PRESTANITE uzimati Zydelig i odmah potražite liječničku pomoć ako osjetite nešto od sljedećeg:**

- crvenilo i mjehure na koži
- oticanje i mjehure na sluznici usta, spolnih organa i/ili očiju.

#### **Druge nuspojave**

##### **Vrlo česte nuspojave**

*(mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)*

- proljev/upala debelog crijeva
- osip
- promjene broja bijelih krvnih stanica
- infekcije
- vrućica

*Pretrage krvi također mogu pokazati:*

- povišene razine jetrenih enzima u krvi

### **Česte nuspojave**

*(mogu se pojaviti u najviše 1 na 10 osoba)*

- upala pluća
- oštećenja jetre

*Pretrage krvi također mogu pokazati:*

- povišene razine masnoća u krvi

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Zydelig**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci ili kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Zydelig sadrži**

- **Djelatna tvar je idelalisib.** Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg idelalisiba.
- **Drugi sastojci su:**  
*Jezgra tablete:*  
Mikrokristalična celuloza, hidroksipropil celuloza (E463), karmelozanatrij, umrežena, natrijev škroboglikolat, magnezijev stearat.  
  
*Film ovojnica:*  
Poli(vinilni alkohol) (E1203), makrogol 3350 (E1521), titanijev dioksid (E171), talk (E553B), crveni željezov oksid (E172).

### **Kako Zydelig izgleda i sadržaj pakiranja**

Filmom obložene tablete su ružičaste, ovalne tablete s utisnutom oznakom “GSI” s jedne i “150” s druge strane.

Dostupna je sljedeća veličina pakiranja: kutija koja sadrži 1 plastičnu bocu sa 60 filmom obloženih tableta.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.