

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zydelig 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg idelaliszibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

0,1 mg sunset yellow FCF (E110) tablettánként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Narancssárga, ovális, 9,7 mm-szer 6,0 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán „GSI”, másik oldalán „100” mélynyomású felirattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zydelig krónikus lymphocytás leukaemiában (CLL-ben) szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére javallott rituximabbal kombinációban alkalmazva:

- akik korábban legalább egy terápiában részesültek (lásd 4.4 pont), vagy
- elsővonalbeli kezelésként, 17p deléción vagy *TP53* mutáció esetén, bármilyen más terápiára alkalmatlan betegeknél (lásd 4.4 pont).

A Zydelig két korábbi terápiás vonalra refrakter follicularis lymphomában (FL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Zydelig-kezelést a rákellenes terápiák alkalmazásában járatos orvosnak kell végeznie.

Adagolás

Az ajánlott adag 150 mg idelaliszib naponta kétszer. A kezelést a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitásig kell folytatni.

Ha a beteg elfelejt bevenni egy Zydelig-adagot, amit a szokásos bevételi időponttól számított 6 órán belül észlel, akkor a betegnek a lehető leghamarabb be kell vennie a kihagyott adagot, majd a tablettaszedését folytatnia kell a szokásos adagolási rend szerint. Ha a beteg több mint 6 órája hagyott ki egy adagot, a betegnek nem szabad bevennie a kihagyott adagot, hanem egyszerűen folytatnia kell a szedést a szokásos adagolási rend szerint.

Az adag módosítása

Emelkedett szintű hepaticus transzaminázok

Az aminotranszferáz-szint 3. vagy 4. súlyossági fokú emelkedése esetén (az alanin-aminotranszferáz, [ALT]/aszpartát-aminotranszferáz [AST] meghaladja a normálérték felső határának [*upper limit of normal* - ULN] ötszörösét) a Zydelig-kezelést fel kell függeszteni. Amint az eltérések 1. súlyossági

fokúra vagy enyhébbre ($ALT/AST \leq 3 \times ULN$) térnek vissza, újra lehet kezdeni a kezelést napi kétszer 100 mg-os dózissal.

Ha az esemény nem jelentkezik újra, az adagot a kezelőorvos döntése alapján napi kétszer 150 mg-ra lehet emelni.

Ha az esemény újból jelentkezik, a Zydelig-kezelést fel kell függeszteni, amíg az értékek visszatérnek 1. súlyossági fokúra vagy enyhébbre, ezután kezelőorvos döntése alapján fontolóra lehet venni a kezelés újrakezdését napi kétszer 100 mg-os dózissal (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Hasmenés/colitis

Harmadik vagy 4. súlyossági fokú hasmenés/colitis esetén a Zydelig-kezelést fel kell függeszteni. Amint a hasmenés/colitis visszatér 1. súlyossági fokúra vagy enyhébbre, újra lehet kezdeni a kezelést napi kétszer 100 mg-os dózissal. Ha a hasmenés/colitis nem jelentkezik újra, az adagot a kezelőorvos döntése alapján napi kétszer 150 mg-ra lehet emelni (lásd 4.8 pont).

Pneumonitis

Pneumonitis gyanúja esetén a Zydelig-kezelést fel kell függeszteni. Amint a pneumonitis rendeződött, és indokolt az ismételt kezelés, megfontolható a kezelés újrakezdése napi kétszer 100 mg-os dózissal. A Zydelig-kezelést közepesen súlyos vagy súlyos tüneti pneumonitis vagy organizáló pneumonia esetén végleg abba kell hagyni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Kiütés

Harmadik vagy 4. súlyossági fokú kiütés esetén a Zydelig-kezelést fel kell függeszteni. Amint a kiütés visszatér 1. súlyossági fokúra vagy enyhébbre, újra lehet kezdeni a kezelést napi kétszer 100 mg-os dózissal. Ha a kiütés nem jelentkezik újra, az adagot a kezelőorvos döntése alapján napi kétszer 150 mg-ra lehet emelni (lásd 4.8 pont).

Neutropenia

A Zydelig-kezelést fel kell függeszteni a betegeknél azokban az időszakokban, amikor az abszolút neutrophil granulocytá szám (absolute neutrophil count [ANC]) $500/mm^3$ alatt van. Legalább hetente ellenőrizni kell az ANC-t, amíg az el nem éri vagy meg nem haladja az $500/mm^3$ -t, majd újra lehet kezdeni a kezelést napi kétszer 100 mg-os dózisban (lásd 4.4 pont).

ANC: 1000-< 1500/mm³	ANC: 500-< 1000/mm³	ANC: < 500/mm³
A Zydelig-et változatlan dózisban kell alkalmazni.	A Zydelig-et változatlan dózisban kell alkalmazni. Az ANC-t legalább hetente kell ellenőrizni.	A Zydelig adagolását fel kell függeszteni. Legalább hetente ellenőrizni kell az ANC-t, amíg az el nem éri vagy meg nem haladja az $500/mm^3$ -t, majd újra kell kezdeni a Zydelig adagolását naponta kétszer 100 mg-os dózis alkalmazásával.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél (≥ 65 éves kor) nincs szükség külön dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe, közepes vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a Zydelig-kezelés megkezdésekor nincs szükség a dózis módosítására, de ajánlott a mellékhatások fokozottabb ellenőrzése (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A rendelkezésre álló adatok nem elégségesek ahhoz, hogy az adagolással kapcsolatban javaslatot lehessen tenni súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél, ezért elővigyázatosság és a mellékhatások fokozottabb ellenőrzése ajánlott a Zydelig alkalmazásakor ebben a betegpopulációban (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Zydelig biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Zydelig orális alkalmazásra szolgál. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a tablettát egészben nyeljék le. A filmtablettát nem szabad szétrágni vagy összetörni. A filmtabletta étkezések alkalmával, vagy az étkezések közötti időszakokban is bevehető (lásd 5.2 pont)

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Súlyos fertőzések

A Zydelig-kezelést nem szabad megkezdeni olyan betegeknél, akiknél bármilyen bizonyíték van aktuálisan zajló szisztémás bakteriális, gombás vagy vírusos fertőzésre.

Az idelaliszib alkalmazása mellett súlyos és halálos kimentelű fertőzések fordultak elő, köztük opportunist fertőzések, mint például *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) és cytomegalovírus (CMV). Ezért az idelaliszib-kezelés teljes időtartama alatt és a leállítása után 2-6 hónapos időszakon át minden beteget PJP elleni profilaxisban kell részesíteni. A kezelést követő profilaxis időtartamát klinikai megítélésre kell alapozni, esetlegesen figyelembe véve a beteg kockázati tényezőit, például az egyidejű kortikoszteroid kezelést és az elhúzódó neutropeniát (lásd 4.8 pont).

A betegeket a kezelés teljes időtartama alatt megfigyelés alatt kell tartani a légzőszervi jelek és tünetek szempontjából. Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy az újonnan fellépő légzőrendszeri tünetekről azonnal számoljanak be.

A CMV-fertőzés esetleges fennállását klinikai és laboratóriumi vizsgálattal rendszeresen ajánlott monitorozni az idelaliszib kezelés megkezdésekor CMV pozitív szerológiájú betegeknél, vagy olyanoknál, akik kórtörténetében egyéb bizonyíték szerint szerepel CMV fertőzés. A CMV viraemiás betegeket, akiknél nem állnak fenn CMV fertőzés társuló klinikai tünetei, gondosan monitorozni kell. Bizonyítottan CMV viraemiás és CMV fertőzés klinikai tüneteit mutató betegek esetében megfontolandó az idelaliszib adásának megszakítása a fertőzés megszűnéséig. Ha úgy ítélik, hogy az idelaliszib kezelés újratekzésének előnyei meghaladják a kockázatokat, megfontolandó a preemptív CMV terápia alkalmazása.

Korábbi vagy egyidejű immunoszuppresszív terápiákkal összefüggésben az idelaliszib alkalmazását követően progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) eseteit jelentették. Olyan betegeknél, akiknél új vagy súlyosbodó neurológiai, kognitív vagy viselkedésbeli panaszok vagy tünetek jelentkeznek, a differenciáldiagnosztika során a kezelőorvosoknak mérlegelniük kell a PML lehetőségét. Ha PML gyanúja merül fel, megfelelő diagnosztikai vizsgálatokat kell végezni, és a kezelést fel kell függeszteni, amíg a PML kizárásra nem kerül. Kétség esetén neurológussal történő konzultáció és a PML kimutatására alkalmas, megfelelő vizsgálatok, köztük kontrasztanyag

MRI-vizsgálat, a cerebrospinalis folyadék (CSF) JC virális DNS-vizsgálata és ismételt neurológiai vizsgálatok mérlegelendők.

Neutropenia

Idelaliszibbel kezelt betegeknél a kezelésből eredő 3-as vagy 4-es súlyossági fokú neutropenia, többek között lázas neutropenia lépett fel. A vérképet minden betegnél legalább kéthetente ellenőrizni kell az idelaliszibbel végzett kezelés első 6 hónapjában, és legalább hetente mindaddig, amíg a beteg ANC-értéke $1000/\text{mm}^3$ alatt van (lásd 4.2 pont).

Hepatotoxicitás

Az idelaliszibbel végzett klinikai vizsgálatok során az ALT- és AST-szint 3. vagy 4. súlyossági fokú emelkedését ($> 5 \times$ a normálérték felső határa [upper limit of normal], ULN) figyelték meg. Hepatocellularis károsodást is jelentettek, a májelégtelenséget is beleértve. A hepaticus transzaminázok emelkedését általában a kezelés első 12 hetében figyelték meg, és az alkalmazás megszakítása esetén reverzibilisek volt (lásd 4.2 pont). Az idelaliszibet kisebb adagban újakezdő betegek 26%-ánál visszatért az ALT- és AST-szint emelkedése. Fel kell függeszteni a Zydelig-gel történő kezelést, ha az ALT- és/vagy az AST-szintben 3. vagy 4. súlyossági fokú emelkedés észlelhető, és a májfunkciót monitorozni kell. A kezelést újra lehet kezdeni alacsonyabb adaggal, ha az értékek 1. súlyossági fokúra vagy enyhébbre csökkentek ($\text{ALT/AST} \leq 3 \times \text{ULN}$).

Az ALT-, az AST-, valamint az összbilirubinszintet minden betegnél a kezelés első 3 hónapja során 2 hetente ellenőrizni kell, ezt követően pedig akkor, ha klinikailag indokolt. Amennyiben az ALT- és/vagy az AST-szintben 2. súlyossági fokú vagy nagyobb emelkedés észlelhető, hetente kell ellenőrizni a betegek ALT-, AST- és összbilirubinszintjét, amíg az értékek 1. súlyossági fokúra vagy enyhébbre nem csökkennek.

Hasmenés/colitis

Súlyos, a gyógyszerrel összefüggő colitises esetek a kezelés megkezdése után viszonylag későn (hónapokkal később) alakultak ki, néha gyorsan súlyosbodttak, de az adagolás megszakítása után, illetve kiegészítő tüneti kezelés (például gyulladásgátló szerek, például enteralis budeszomid) mellett néhány héten belül elmúltak.

Nagyon korlátozott mennyiségű a tapasztalat azoknak a betegeknél a kezelésében, akik kórelőzményében gyulladással járó bélbetegség szerepel.

Pneumonitis és organizáló pneumonia

Az idelaliszibbel végzett klinikai vizsgálatok során pneumonitises és organizáló pneumoniás (néhány esetben halálos kimenetelű) eseteket jelentettek. Az idelaliszib adását meg kell szakítani a súlyos, pulmonalis események fennállása esetén, és az etiológia magyarázatára meg kell vizsgálni a beteget. Amennyiben közepesen súlyos vagy súlyos tüneti pneumonitist vagy organizáló pneumoniát diagnosztizálnak, a megfelelő terápia indítása szükséges, és az idelaliszib adását végleg abba kell hagyni.

Súlyos bőrreakciók

Stevens–Johnson-szindróma (SJS), toxicus epidermalis necrolysis (TEN), valamint eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) fordult elő az idelaliszib alkalmazásakor. Az SJS és a TEN végzetes kimenetelű eseteit jelentették az idelaliszib egyéb, ilyen szindrómák előfordulásával járó gyógyszerekkel együtt történő alkalmazása kapcsán. Ha SJS, TEN vagy DRESS gyanúja áll fenn, az idelaliszib-kezelést fel kell függeszteni, és a beteget ennek megfelelően kell értékelni és kezelni. Ha SJS-, TEN- vagy DRESS-diagnózis igazolódik, akkor az idelaliszib-kezelést végleg abba kell hagyni.

CYP3A-induktorok

Az idelaliszib-expozíció csökkenhet annak CYP3A-induktorokkal, például rifampicinnel, fenitoinnal, közönséges orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*) vagy karbamazepinnel történő együttes alkalmazása során. Mivel az alacsonyabb idelaliszib-plazmakoncentráció csökkent hatásosságot eredményezhet, a

Zydelig közepesen erős vagy erős CYP3A-induktorokkal történő együttes alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont).

CYP3A-szubsztrátok

Az idelaliszib elsődleges metabolitja, a GS-563117, erős CYP3A4-gátló. Az idelaliszib ennél fogva kölcsönhatásba léphet a CYP3A által metabolizált gyógyszerekkel, ami a másik készítmény szérumkoncentrációjának növekedéséhez vezethet (lásd 4.5 pont). Amennyiben az idelaliszibet együtt alkalmazzák más gyógyszerekkel, el kell olvasni az adott készítmény alkalmazási előírását a CYP3A4-gátlókkal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlásokat illetően. Kerülendő az idelaliszib és a súlyos és/vagy életet veszélyeztető mellékhatásokat okozó CYP3A-szubsztrátok (pl. alfuzozin, amiodaron, ciszaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihidro-ergotamin, kvetiapin, lovasztatin, szimvasztatin, szildenafil, midazolám, triazolám) együttes alkalmazása, és amennyiben lehetséges, a CYP3A4 gátlására kevésbé érzékeny, egyéb gyógyszereket kell alkalmazni.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében ajánlott a mellékhatások fokozottabb ellenőrzése, mivel ebben a populációban az expozíció fokozódására lehet számítani, különösen a súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek nem vettek részt az idelaliszibbel végzett klinikai vizsgálatokban. Elővigyázatosság ajánlott a Zydelig alkalmazásakor ebben a betegpopulációban.

Krónikus hepatitis

Az idelaliszibet nem vizsgálták krónikus aktív hepatitisben, ideértve a vírushepatitisben szenvedő betegeknél. Aktív hepatitisben szenvedő betegek Zydelig-kezelésénél körültekintően kell eljárni.

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az idelaliszib szedése alatt és a kezelés befejezése után 1 hónapig (lásd 4.6 pont). Jelenleg nem ismert, hogy az idelaliszib csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért a hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek egy barrier elvű, második fogamzásgátlási módszert is alkalmazniuk kell.

Segédanyagok

A Zydelig sunset yellow FCF (E110) nevű azofestéket tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az idelaliszib elsősorban az aldehid-oxidáz által, valamint kisebb mértékben a CYP3A által és glükuronidációval (UGT1A4) metabolizálódik. Elsődleges metabolitja a GS-563117, amely farmakológiailag nem aktív. Az idelaliszib és a GS-563117 a P-gp és a BCRP-szubsztrátjai.

Egyéb gyógyszerek hatása az idelaliszib farmakokinetikájára

CYP3A-induktorok

Egy klinikai gyógyszerinterakciós vizsgálat során az idelaliszib 150 mg-os egyszeri adagjának rifampicinnel (erős CYP3A-induktor) történő együttes alkalmazása az idelaliszib AUC_{inf} -értékének körülbelül 75%-os csökkenését eredményezte. A Zydelig együttes alkalmazása közepesen erős vagy erős CYP3A-induktorokkal, mint például rifampicin, fenitoin, közönséges orbáncfű vagy karbamazepin, kerülendő, mert ez csökkent hatásosságot eredményezhet (lásd 4.4 pont).

CYP3A/P-gp-gátlók

Egy klinikai gyógyszerinterakciós vizsgálat során az idelaliszib 400 mg-os egyszeri adagjának naponta egyszeri 400 mg ketokonazzal (egy erős CYP3A-, P-gp- és BCRP-gátló) történő együttes alkalmazása az idelaliszib C_{max} -értékének 26%-os, AUC_{inf} -értékének pedig 79%-os emelkedését eredményezte. Az idelaliszib CYP3A/P-gp-gátlókkal történő együttes alkalmazása esetén az idelaliszib dózisának módosítása kezdetben nem szükséges, de ajánlott a mellékhatások fokozottabb ellenőrzése.

Az idelaliszib hatása egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára

CYP3A-szubsztrátok

Az idelaliszib elsődleges metabolitja, a GS-563117, erős CYP3A-gátló. Egy klinikai gyógyszerinterakciós vizsgálat során az idelaliszib midazolámmal (egy szenzitív CYP3A-szubsztrát) történő együttes alkalmazása a midazolám C_{max} -értékének körülbelül 140%-os, AUC_{inf} -értékének pedig körülbelül 440%-os emelkedését eredményezte a GS-563117 CYP3A-ra gyakorolt gátló hatása miatt. Az idelaliszib és CYP3A-szubsztrátokkal történő együttes alkalmazása fokozhatja ezen szerek szisztémás expozícióját, és fokozhatja vagy elnyújthatja terápiás hatásukat, valamint a mellékhatásokat. *In vitro* a CYP3A4 gátlása irreverzibilis volt, ezért az idelaliszib alkalmazásának abbahagyását követően várhatóan több napot vesz igénybe a normális enzimaktivitás visszatérése.

Az idelaliszib és az együttesen alkalmazott CYP3A-szubsztrát gyógyszerek közötti lehetséges kölcsönhatásokat az 1. táblázat tartalmazza (a növekedést „↑” jelzi). Ez a felsorolás nem teljes körű, és csak tájékoztatásként szolgál. Általános szabály, hogy el kell olvasni a másik készítmény alkalmazási előírásában a CYP3A4-gátlókkal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlásokat (lásd 4.4 pont).

1. táblázat: Az idelaliszib és az egyéb CYP3A-szubsztrát gyógyszerek közötti kölcsönhatások

Gyógyszer	Az idelaliszib várt hatása a gyógyszer koncentrációjára	Klinikai ajánlás az idelaliszibbel történő együttes alkalmazás esetén
ALFA-1-ADRENORECEPTOR-ANTAGONISTÁK		
Alfuzozin	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad alfuzozinnal együtt alkalmazni.
FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK		
Fentanil, alfentanil, metadon, buprenorfin/naloxon	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a mellékhatások (például légzésdepresszió, szedáció) gondos ellenőrzése.
ANTIARRITMIÁS SZEREK		
Amiodaron, kinidin	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad amiodaronnal vagy kinidinnel együtt alkalmazni.
Bepiridil, dizopiramid, lidokain	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a klinikai ellenőrzés.
ANTINEOPLÁZIÁS SZEREK		
Tirozin-kináz-gátlók, például dazatinib és nilotinib, valamint vinkrisztin és vinblasztin	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott az ezekkel az antineopláziás szerekkel szembeni tolerancia gondos ellenőrzése.
ANTIKOAGULÁNSOK		
Warfarin	Szérumkoncentráció ↑	Együttes alkalmazáskor, valamint az idelaliszibbel végzett kezelés abbahagyásakor ajánlott a nemzetközi normalizált arány (INR) ellenőrzése.
ANTI-KONVULZÁNSOK		
Karbamazepin	Szérumkoncentráció ↑	Az antikonvulzív gyógyszer szintjét ellenőrizni kell.
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Trazodon	Szérumkoncentráció ↑	Az antidepresszáns dózisának óvatos titrálása és az antidepresszánsra adott válasz ellenőrzése ajánlott.

Gyógyszer	Az idelaliszib várt hatása a gyógyszer koncentrációjára	Klinikai ajánlás az idelaliszibbel történő együttes alkalmazás esetén
KÖSZVÉNYELLENEK SZEREK		
Kolchicin	Szérumkoncentráció ↑	Szükség lehet a kolchicin adagjának csökkentésére. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében az idelaliszibet nem szabad kolchicinnel együtt alkalmazni.
VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐK		
Amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nikardipin	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a terápiás hatás és a mellékhatások klinikai ellenőrzése.
FERTŐZÉS ELLENES SZEREK		
Gombaellenes szerek		
Ketokonazol, itrakonazol, poszakonazol, vorikonazol	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a klinikai ellenőrzés.
Antimikobakteriális szerek		
Rifabutin	Szérumkoncentráció ↑	A rifabutin alkalmazásával járó mellékhatások, köztük a neutropenia és az uveitis, fokozott ellenőrzése ajánlott.
HCV-proteáz-gátlók		
Boceprevir, telaprevir	Szérumkoncentráció ↑	Klinikai ellenőrzés ajánlott.
Makrolid antibiotikumok		
Klaritromicin, telitromicin	Szérumkoncentráció ↑	Normál veseműködésű, vagy enyhe fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance [CrCl] 60-90 ml/perc) szenvedő betegek esetében nem szükséges a klaritromicin adagjának módosítása. 90 ml/perc alatti CrCl-rel rendelkező betegek esetén klinikai ellenőrzés ajánlott. 60 ml/perc alatti CrCl-rel rendelkező betegek esetében megfontolandó másik antibakteriális szer alkalmazása. A telitromicin esetében klinikai ellenőrzés ajánlott.
ANTIPSZICHOTIKUMOK/NEUROLEPTIKUMOK		
Kvetiapin, pimoziid	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad kvetiapinnal vagy pimoziddal együtt alkalmazni. Alternatív gyógyszerek, mint például olanzapin alkalmazása megfontolható.
ENDOTELIN RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Bozentán	Szérumkoncentráció ↑	Óvatossággal kell eljárni, és a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a bozentán okozta toxicitás tekintetében.
ERGOT ALKALOIDOK		
Ergotamin, dihidro-ergotamin	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad ergotaminnal vagy dihidro-ergotaminnal együtt alkalmazni.

Gyógyszer	Az idelaliszib várt hatása a gyógyszer koncentrációjára	Klinikai ajánlás az idelaliszibbel történő együttes alkalmazás esetén
A GYOMOR-BÉLRENDSZER MOTILITÁSÁT BEFOLYÁSOLÓ SZEREK		
Ciszaprid	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad ciszapriddal együtt alkalmazni.
GLŰKOKORTIKOIDOK		
Inhalációs/nazális kortikoszteroidok: Budezonid, flutikazon	Szérumkoncentráció ↑	Klinikai ellenőrzés ajánlott.
Oralis budezonid	Szérumkoncentráció ↑	A kortikoszteroid hatások okozta fokozott tünetek/panaszok klinikai ellenőrzése ajánlott.
HMG COA-REDUKTÁZ-GÁTLÓK		
Lovasztatin, szimvasztatin	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal együtt alkalmazni.
Atorvasztatin	Szérumkoncentráció ↑	Klinikai ellenőrzés ajánlott, és megfontolandó az atorvasztatin alacsonyabb kezdő adagjának alkalmazása. Másik lehetőségként megfontolható a pravasztatinra, rozuvasztatinra vagy pitavasztatinra történő váltás.
IMMUNSZUPPRESSZÍV SZEREK		
Ciklosporin, sziirolimusz, takrolimusz	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a terápia monitorozása.
INHALÁCIÓS BÉTA-AGONISTÁK		
Szalmeterol	Szérumkoncentráció ↑	Szalmeterol és idelaliszib egyidejű alkalmazása nem javasolt. Kombinációjuk a szalmeterol alkalmazásával kapcsolatos nemkívánatos események, köztük a QT-prolongáció, a palpitiók és a sinus tachycardia fokozott kockázatát eredményezheti.
FOSZFODIÉSZTERÁZ-GÁTLÓK		
Szildenafil	Szérumkoncentráció ↑	Pulmonalis arteriás hypertonia esetén: Az idelaliszibet nem szabad sildenafillel együtt alkalmazni.
Tadalafil	Szérumkoncentráció ↑	A tadalafil idelaliszibbel történő együttes alkalmazása esetén elővigyázatosság szükséges, beleértve a dóziscsökkentés megfontolását is. Erectilis dysfunctio esetén:
Szildenafil, tadalafil	Szérumkoncentráció ↑	A sildenafil vagy tadalafil idelaliszibbel együtt történő rendelésekor különös elővigyázatosság és dóziscsökkentés szükséges, valamint fokozottan ellenőrizni kell a nemkívánatos eseményeket.

Gyógyszer	Az idelaliszib várt hatása a gyógyszer koncentrációjára	Klinikai ajánlás az idelaliszibbel történő együttes alkalmazás esetén
SZEDATÍVUMOK/HIPNOTIKUMOK		
Midazolám (oralis), triazolám	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad midazolámmal (oralis) vagy tirazolámmal együtt alkalmazni.
Buszpiron, klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepam, zolpidem	Szérumkoncentráció ↑	A szedatívumok/hipnotikumok koncentrációjának ellenőrzése ajánlott, valamint megfontolható a dóziscsökkentés.

CYP2C8-szubsztrátok

Az idelaliszib *in vitro* egyaránt gátolta és indukálta a CYP2C8-at, de nem ismert, hogy ez *in vivo* megnyilvánul-e a CYP2C8-szubsztrátokra gyakorolt hatásban. Óvatosság ajánlott, ha a Zydelig-et olyan szűk terápiás indexű gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyek a CYP2C8 szubsztrátjai (paklitaxel).

Indukálható enzimek (például CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 és UGT) szubsztrátjai

In vitro az idelaliszib több enzim induktoraként is viselkedett, ezért az indukálható enzimek, például a CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 és UGT szubsztrátjai esetében nem zárható ki a csökkent expozíció és ennél fogva a csökkent hatásosság veszélye. Óvatosság ajánlott, ha a Zydelig-et olyan szűk terápiás indexű gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyek ezeknek az enzimeknek a szubsztrátjai (warfarin, fenitoin, S-mefenitoin).

BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3- és P-gp-szubsztrátok

Egészséges vizsgálati alanyoknál napi kétszeri idelaliszib 150 mg ismételt adagjainak együttes alkalmazása hasonló expozíciót eredményezett a rozuvasztatin (AUC 90% CI: 87, 121) és a digoxin (AUC 90% CI: 98,111) esetében, ami arra utal, hogy az idelaliszib nem gátolja klinikailag jelentős mértékben a BCRP, az OATP1B1/1B3-at és a szisztémás P-gp-t. A gastrointestinalis tractusban nem zárható ki a P-gp gátlásának kockázata, ami az intestinalis P-gp szenzitív szubsztrátjai, például a dabigatrán-etexilát esetében fokozott expozíciót eredményezhet.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / fogamzásgátlás

Állatkísérletek eredményei alapján az idelaliszib magzati károsodást okozhat. Nőknek a Zydelig szedése alatt és a kezelés befejezését követő 1 hónapig kerülniük kell a teherbeesést. Ezért a fogamzóképes korban lévő nőknek nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zydelig szedése alatt és a kezelés befejezése után 1 hónapig. Jelenleg nem ismert, hogy az idelaliszib csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért a hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek egy barrier elvű második fogamzásgátlási módszert is alkalmazniuk kell.

Terhesség

Az idelaliszib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, illetve korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Zydelig alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az idelaliszib vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A Zydelig alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Az idelaliszib termékenységre gyakorolt hatásáról nem áll rendelkezésre humán adat. Állatkísérletek az idelaliszib termékenységre és magzati fejlődésre gyakorolt káros hatásának lehetőségére utalnak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zydelig nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatások értékelése két III. fázisú vizsgálat (a 312-0116-os vizsgálat és a 312-0119-es vizsgálat), valamint hat I. és II. fázisú vizsgálat eredményein alapul. A 312-0116-os vizsgálat randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, melynek során 110, korábban már kezelt CLL-ben szenvedő vizsgálati alany kapott idelaliszib + rituximab kombinációt. Továbbá, ebből a vizsgálatból 86, placebo + rituximab kombináció alkalmazására randomizált vizsgálati alany folytatta az idelaliszib alkalmazását monoterápiában egy meghosszabbított vizsgálatban (312-0117-es vizsgálat). A 312-0119-es vizsgálat egy randomizált, kontrollos, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melynek során 173, korábban már kezelt CLL-ben szenvedő vizsgálati alany kapott idelaliszib + rituximab kombinációt. Az I. és II. fázisú vizsgálatok során az idelaliszib biztonságosságát összesen 536, malignus hematológiai betegségben szenvedő betegnél értékelték, akik közül 400 vizsgálati alany monoterápiában kapta az idelaliszibet (bármilyen dózisban), 136 vizsgálati alany pedig egy anti-CD20 monoklonális antitesttel (rituximab vagy ofatumumab) kombinációban kapta az idelaliszibet.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az önmagában vagy anti-CD20 monoklonális antitesteket (rituximab vagy ofatumumab) kombinációban alkalmazott idelaliszibvel kapcsolatosan jelentett gyógyszer mellékhatások összefoglalása a 2. táblázatban található. A mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint kerültek felsorolásra. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), illetve nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: Az idelaliszibvel kezelt, malignus hematológiai betegségben szenvedő vizsgálati alanyokkal végzett klinikai vizsgálatok során, valamint a forgalomba hozatalt követően jelentett gyógyszer mellékhatások

Mellékhatás	Bármilyen súlyossági fokú	≥ 3-as súlyossági fokú
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>		
Fertőzések (többek között <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia és CMV)*	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Neutropenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Lymphocytosis**	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		
Pneumonitis	Gyakori	Gyakori
Organizáló pneumonia****	Nem gyakori	Nem gyakori
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Hasmenés/colitis	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori

<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>		
Emelkedett transzamináz-szint	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hepatocellularis károsodás	Gyakori	Gyakori
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		
Kiütés***	Nagyon gyakori	Gyakori
Stevens–Johnson-szindróma/ toxicus epidermalis necrolysis****	Ritka	Ritka
Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)****	Nem ismert	Nem ismert
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>		
Láz	Nagyon gyakori	Gyakori
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>		
Emelkedett triglicerid-szint	Nagyon gyakori	Gyakori

* Opportunista fertőzések, továbbá baktérium- és vírusfertőzések (pl. pneumonia, bronchitis és sepsis).

** Az idelaliszibbel indukált lymphocytosist – egyéb klinikai eredmények hiányában – nem szabad progresszív betegségnek tekinteni (lásd 5.1 pont).

*** A következő preferált kifejezések tartoznak bele: generalizált exfoliatív dermatitis, gyógyszer okozta kiütés, kiütés, erythemás kiütés, generalizált kiütés, macularis kiütés, maculo-papulosus kiütés, papulosus kiütés, viszkető kiütés, pustularis kiütés, vesicularis kiütés, papula, bőrplakk és exfoliatív kiütés.

**** A fonalomba hozatal utáni adatokból származó megfigyelés.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések (lásd 4.4 pont)

Mindennemű fertőzés (pl. 3-as és 4-es fokozatú fertőzések) nagyobb gyakoriságát figyelték meg az idelaliszib klinikai vizsgálatok során az idelaliszib karokban, a kontroll karokhoz viszonyítva.

Leggyakrabban légzőrendszeri fertőzéseket és szepszist figyeltek meg. Számos esetben nem azonosították a kórokozót, azonban az azonosítottak között hagyományos és opportunista patogének (pl. PJP és CMV) egyaránt megtalálhatók voltak. Szinte az összes PJP fertőzés – a végzetes eseteket is ideértve – PJP profilaxis hiányában következett be. PJP esetek az idelaliszib kezelés leállítását követően is előfordultak.

Kiütés

A kiütés általában enyhe vagy közepes fokú volt, és a vizsgálati alanyok 2,1%-ánál eredményezte a kezelés abbahagyását. A 312-0116/0117. és 312-0119. számú vizsgálatban kiütés (amit generalizált exfoliatív dermatitisként, gyógyszer okozta kiütésként, kiütésként, erythemás kiütésként, generalizált kiütésként, macularis kiütésként, maculo-papulosus kiütésként, papulosus kiütésként, viszkető kiütésként, pustularis kiütésként, vesicularis kiütésként, papulaként és bőrplakként jelentettek) az idelaliszibet + anti-CD20 monoklonális antitestet (rituximab vagy ofatumumab) kapó vizsgálati alanyok 31,1%-ánál, és a csak anti-CD20 monoklonális antitestet (rituximab vagy ofatumumab) kapók 8,2%-ánál fordult elő. Közülük 3. súlyossági fokú kiütés az idelaliszibet + anti-CD20 monoklonális antitesttel (rituximab vagy ofatumumab) kezelt vizsgálati alanyok 5,7%-ánál, a csak anti-CD20 monoklonális antitesttel (rituximab vagy ofatumumab) kezelt 1,5%-ánál lépett fel, míg 4. súlyossági fokú mellékhatás egyik vizsgálati alanyánál sem jelentkezett. A kiütés kezelésére (lokális és/vagy orális szteroidok, difénhidramin) és súlyos esetekben az alkalmazás megszakítása után jellemzően megszűnt (lásd 5.3 pont, fototoxicitás).

Súlyos bőrreakciók (lásd 4.4 pont)

Egyes esetekben SJS, TEN és DRESS lépett fel, amikor az idelaliszibet egyéb, ilyen szindrómák előfordulásával járó gyógyszerekkel (bendamusztin, rituximab, allopurinol, amoxicillin és szulfametoxazol/trimetoprim) együtt alkalmazták. Az SJS vagy TEN a gyógyszerkombináció alkalmazását követő egy hónapon belül lépett fel, és végzetes kimenettel járt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a beteget monitorozni kell a toxicitás tüneteinek megjelenésére (lásd 4.8 pont). A Zydelig túlادagolásának kezelése általános tüneti beavatkozásokból áll, melyek közé a vitális jelek ellenőrzése és a beteg klinikai állapotának megfigyelése tartozik.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antineopláziás szerek, egyéb antineopláziás szerek, ATC kód: **L01EM01**

Hatásmechanizmus

Az idelaliszib gátolja a foszfatidil-inozitol 3-kináz p110 δ (PI3K δ) aktivitását, ami B-sejtes malignómákban hiperaktív, és központi szerepet játszik a nyirokszövetekben és a csontvelőben található malignus sejtek proliferációját, túlélését, homing mechanizmusát és retencióját szabályozó többféle jelátviteli útban. Az idelaliszib szelektíven gátolja az adenzin-5'-triszofzfát (ATP) kötődését a PI3K δ katalitikus doménjéhez, ami a fő lipid szekunder messenger foszfatidil-inozitol foszforilációjának gátlását, valamint az Akt (protein-kináz B) foszforilációjának megakadályozását eredményezi.

Az idelaliszib apoptosist indukál, és gátolja a proliferációt a malignus B-sejtekből származó sejtvonalakban és az elsődleges tumorsejtekben. A CXCR4 kemokin-receptor CXCL12 kemokin által, valamint a CXCR5 kemokin-receptor CXCL13 kemokin által indukált jelátviteli mechanizmusának gátlása útján az idelaliszib gátolja a malignus B-sejtek homing mechanizmusát és retencióját a tumor mikroörményzetében, beleértve a nyirokszöveteket és a csontvelőt is.

Klinikai vizsgálatokban nem találtak mechanisztikus magyarázatot az idelaliszib-kezelés elleni rezisztencia kialakulására. Ebben a témában további vizsgálatokat a jelenleg zajló B-sejtes malignóma vizsgálatokban nem terveznek.

Farmakodinámiás hatások

Elektrokardiográfia

Az idelaliszib (150 mg és 400 mg) QT/QTc-intervallumra gyakorolt hatását egy placebo- és pozitív kontrollos (400 mg moxifloxacin), keresztezett elrendezésű vizsgálat során értékelték 40 egészséges vizsgálati alany esetében. Az ajánlott maximális dózis 2,7-szeresének megfelelő dózisban az idelaliszib nem nyújtotta meg a QT/QTc-intervallumot (azaz < 10 ms).

Lymphocytosis

Az idelaliszib-kezelés megkezdésekor a lymphocytaszám átmeneti növekedését (azaz $\geq 50\%$ -os növekedés a kiindulási értékhez képest, és 5000/ μ l-es abszolút lymphocytaszám feletti érték mellett) figyelték meg. Ez a monoterápiában idelaliszibbel kezelt, CLL-ben szenvedő betegek kétharmadánál, és a kombinált terápiában idelaliszibbel kezelt, CLL-ben szenvedő betegek egynegyedénél fordul elő. Az izolált lymphocytosis tipikusan az idelaliszib terápia első két hetében jelenik meg, és gyakran a lymphadenopathia csökkenésével jár. Ez a megfigyelt lymphocytosis egy farmakodinámiás hatás, és egyéb klinikai eredmények hiányában nem szabad progresszív betegségnek tekinteni.

Klinikai hatásosság krónikus lymphocytás leukaemiában

Idelaliszib rituximabbal kombinációban alkalmazva

A 312-0116. számú vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amelyet 220, korábban már kezelt CLL-ben szenvedő beteg bevonásával végeztek, akik kezelést igényeltek, de citotoxikus kemoterápiára nem voltak alkalmasnak tekinthetők. A betegeket 1:1 arányban randomizálták naponta kétszeri orális placebóval vagy naponta kétszer 150 mg idelaliszibbel kombinációban alkalmazott 8 ciklus rituximab-terápiára (az első ciklus során 375 mg/m² testfelület adagban, a további ciklusok során 500 mg/m² testfelület adagban), melyet a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitásig folytattak.

A medián életkor 71 év volt (tartomány: 47-92), a vizsgálati alanyok 78,2%-a volt 65 év feletti; 65,5%-uk volt férfi és 90,0%-uk volt fehérbőrű; 64,1%-uk volt Rai III. vagy IV. stádiumban és 55,9%-uk Binet C stádiumban. A legtöbb betegnél hátrányos citogenetikai prognosztikai faktorok álltak fenn: a betegek 43,2%-ánál állt fenn 17p kromoszóma deléció és/vagy *tumor protein 53 (TP53)* mutáció, és 83,6%-uknál nem volt mutáció az immunglobulin nehézlánc variábilis régióját (*IGVH*) kódoló génekben. A CLL diagnózisától a randomizációig eltelt medián időtartam 8,5 év volt. A vizsgálati alanyok medián kumulatív betegségértékelő skálán (*Cumulative Illness Rating Scale – CIRS*) elért pontszáma 8 pont volt. A korábbi terápia medián száma 3,0 volt. Csaknem az összes beteg (95,9%) kapott korábban anti-CD20-monoklonális antitesteket. Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (*progression free survival – PFS*) volt. A hatásossági eredmények a 3. és 4. táblázatban kerültek összefoglalásra. A PFS Kaplan-Meier-görbét az 1. ábra tartalmazza.

Az idelaliszib + rituximab kezelés a placebo + rituximabbal összehasonlítva statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulást eredményezett a fizikális, szociális és funkcionális jólétben, éppúgy mint az onkológiai kezelés funkcionális értékelésének leukaemia-specifikus alskálájában (*Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia* [FACT-LEU]), valamint statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulást eredményezett az *EuroQoL Five-Dimensions (EQ-5D)* életminőség kérdőívvel mért szorongásban, depresszióban és általános tevékenységekben.

3. táblázat: A 312-0116. számú vizsgálatból származó hatásossági eredmények

	Idelaliszib + R N = 110	R + placebo N = 110
PFS Medián (hónap) (95%-os CI)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
Relatív házárd (95%-os CI)	0,15 (0,09; 0,24)	
P-érték	< 0,0001	
ORR* n (%) (95%-os CI)	92 (83,6%) (75,4; 90,0)	17 (15,5%) (9,3; 23,6)
Esélyhányados (95%-os CI)	27,76 (13,40; 57,49)	
P-érték	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95%-os CI)	102/106 (96,2%) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7%) (2,7; 13,4)
Esélyhányados (95%-os CI)	225,83 (65,56; 777,94)	
P-érték	< 0,0001	
OS[^] Medián (hónap) (95%-os CI)	NR (NR; NR)	20,8 (14,8; NR)
Relatív házárd (95%-os CI)	0,34 (0,19; 0,60)	
P-érték	0,0001	

CI: konfidencia-intervallum; R: rituximab; n: a terápia választ mutató vizsgálati alanyok száma, N: a vizsgálati alanyok csoportonkénti száma; NR: nem érték el. A PFS, összesített válaszarány (ORR) és nyirokcsomó válaszarány (LNR) elemzése a független értékelő bizottság (IRC) értékelésén alapult.

* Összesített válaszarány (ORR), amely definíció szerint azon betegek arányát jelenti, akik komplett remissziót (CR) vagy részleges remissziót (PR) értek el a *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* 2013-as válaszkritériumai és a Cheson-féle kritériumok (2012) alapján.

** Az LNR definíció szerint azon vizsgálati alanyok arányát jelenti, akik legalább 50%-os csökkenést értek el az index léziók egymásra merőleges maximális átmérői szorzatainak összegében. Ebbe az elemzésbe csak azok a vizsgálati alanyok kerültek bevonásra, akik kiindulási méréssel és legalább 1 értékelhető, a vizsgálat megkezdése utáni méréssel egyaránt rendelkeztek.

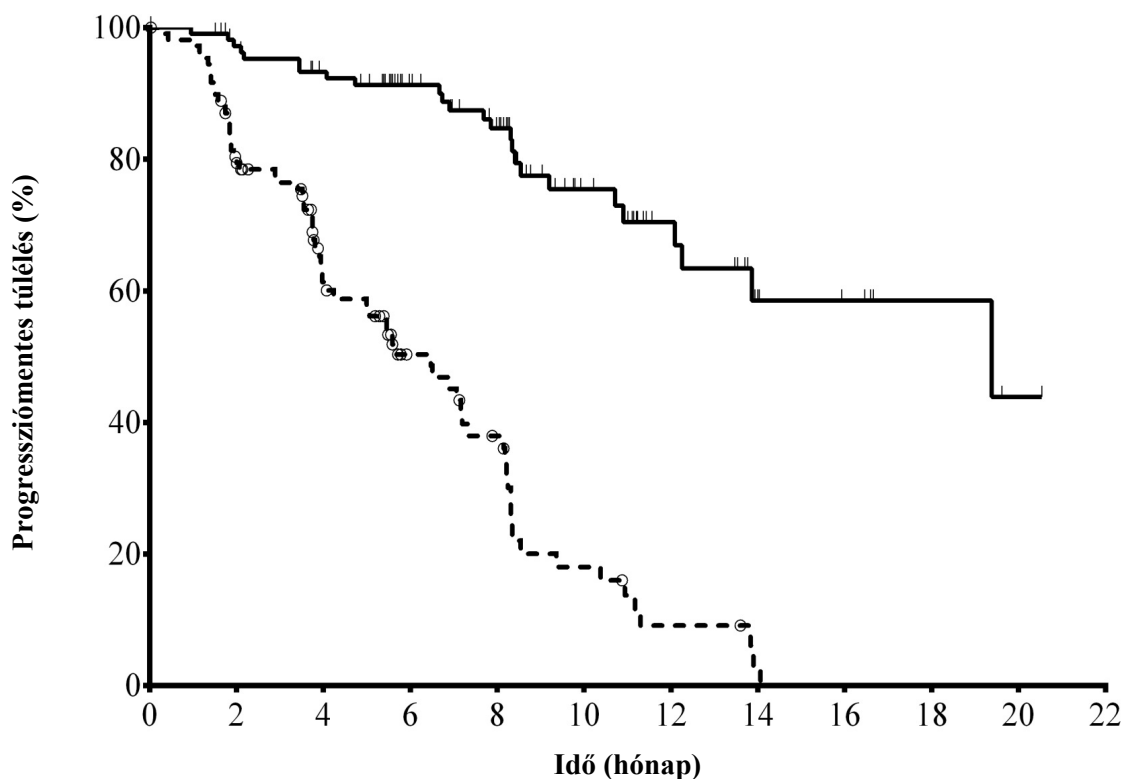
^ Az össztúlélés (OS) elemzés tartalmazza azoknak a vizsgálati alanyoknak az adatait, akik a 312-0116. számú vizsgálat során placebót + R-t, majd egy meghosszabbított vizsgálat során idelaliszibet kaptak, a kezelésbe való bevonás (intent-to-treat) elemzése alapján.

4. táblázat: A 312-0116. számú vizsgálat előre meghatározott alcsoportjaiban kapott PFS és válaszarányok összefoglalása

	Idelaliszib + R	Placebo + R
17p deléció/TP53 mutáció	N = 46	N = 49
PFS medián (hónap) (95%-os CI)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95%-os CI)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
Nem mutálódott IGHV	N = 91	N = 93
PFS medián (hónap) (95%-os CI)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95%-os CI)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1% (8,5; 24,0)
≥ 65 éves életkor	N = 89	N = 83
PFS medián (hónap) (95%-os CI)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95%-os CI)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

CI: konfidencia-intervallum; R: rituximab; N: a vizsgálati alanyok csoportonkénti száma, NR: nem érték el

1. ábra: A PFS Kaplan-Meier-görbéje a 312-0116. számú vizsgálatból (kezelésbe bevont populáció)



Kockázatnak kitett N (esemény)

Idelaliszib + 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)

Folytonos vonal: idelaliszib + R (N = 110), szaggatott vonal: placebo + R (N = 110)

R: rituximab; N: a vizsgálati alanyok csoportonkénti száma

A PFS elemzése egy független értékelő bizottság (IRC) értékelésén alapult. A placebo + R csoportban lévő vizsgálati alanyok vonatkozásában az összefoglalás magába foglalja egy meghosszabbított vizsgálat során, az első idelaliszib-adag alkalmazásáig összegyűjtött adatokat.

A 101-08/99. számú vizsgálatba 64, korábban nem kezelt CLL-ben szenvedő vizsgálati alanyt vontak be, köztük 5 kis lymphocytás lymphómában (SLL) szenvedő beteget. A vizsgálati alanyok naponta kétszer 150 mg idelaliszibet és hetente 375 mg/m² testfelület rituximabot kaptak 8 dózis eléréséig. Az ORR 96,9% volt 12 CR-rel (18,8%) és 50 PR-rel (78,1%), beleértve 3 CR-t és 6 PR-t a 17p delécióval és/vagy TP53 mutációval rendelkező vizsgálati alanyok esetében és 2 CR-t és 34 PR-t nem mutált IGHV-t hordozó vizsgálati alanyok esetében. A terápiás válasz medián időtartamát (DOR) nem sikerült elérni.

Idelaliszib ofatumumabbal kombinációban alkalmazva

A 312-0119. számú vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálat volt, amelyet 261, korábban már kezelt CLL-ben szenvedő beteg bevonásával végeztek, akiknél mérhető lymphadenopathia állt fenn, kezelést igényeltek, és a legutóbbi terápiájuk befejezése óta a CLL 24 hónapon belüli progresszióját tapasztalták. A vizsgálati alanyokat 2:1 arányban randomizálták naponta kétszer 150 mg idelaliszibbel kombinációban alkalmazott 12 ofatumumab-infúzió 24 héten át történő alkalmazására vagy csak 12 ofatumumab infúzió 24 héten át történő alkalmazására. Az első ofatumumab-infúziót 300 mg-os adagban alkalmazták, majd az idelaliszib + ofatumumab-csoportban 1000 mg-os adaggal, a csak ofatumumabbal kezelt csoportban pedig 2000 mg-os adaggal folytatták az alkalmazást, heti 7 adaggal, majd 4 hetente 4 adaggal. Az idelaliszib szedését a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitásig folytatták.

A medián életkor 68 év volt (tartomány: 61-74), a vizsgálati alanyok 64,0%-a volt 65 év feletti; 71,3%-uk volt férfi és 84,3%-uk volt fehérbőrű; 63,6%-uk volt Rai III. vagy IV. stádiumban és 58,2%-uk Binet C stádiumban. A legtöbb betegnél hátrányos citogenetikai prognosztikai faktorok álltak fenn: a betegek 39,5%-ánál állt fenn 17p kromoszóma deléció és/vagy TP53 mutáció, és 78,5%-uknál nem volt mutáció az IGVH-t kódoló génekben. A diagnózistól a randomizációig eltelt medián időtartam 7,7 év volt. A vizsgálati alanyok medián CIRS pontszáma 4 volt. A korábbi terápiák medián száma 3,0 volt. Az elsődleges végpont a PFS volt. A hatásossági eredmények az 5. és 6. táblázatban kerültek összefoglalásra. A PFS Kaplan-Meier-görbéjét a 2. ábra tartalmazza.

5. táblázat: A 312-0119. számú vizsgálatból származó hatásossági eredmények

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

CI: konfidencia-intervallum; O: ofatumumab; n: a terápiás választ mutató vizsgálati alanyok száma, N: a vizsgálati alanyok csoportonkénti száma; NR: nem érték el. A PFS, összesített válaszarány (ORR) és nyirokcsomó válaszarány (LNR) elemzése a független értékelő bizottság (IRC) értékelésén alapult.

* Összesített válaszarány (ORR), amely definíció szerint azon betegek arányát jelenti, akik komplett remissziót (CR) vagy részleges remissziót (PR) értek el, és a terápiás válaszuk legalább 8 héten át fennmaradt.

** Az LNR definíció szerint azon vizsgálati alanyok arányát jelenti, akik legalább 50%-os csökkenést értek el az index léziók egymásra merőleges maximális átmérői szorzatainak összegében. Ebbe az elemzésbe csak azok a

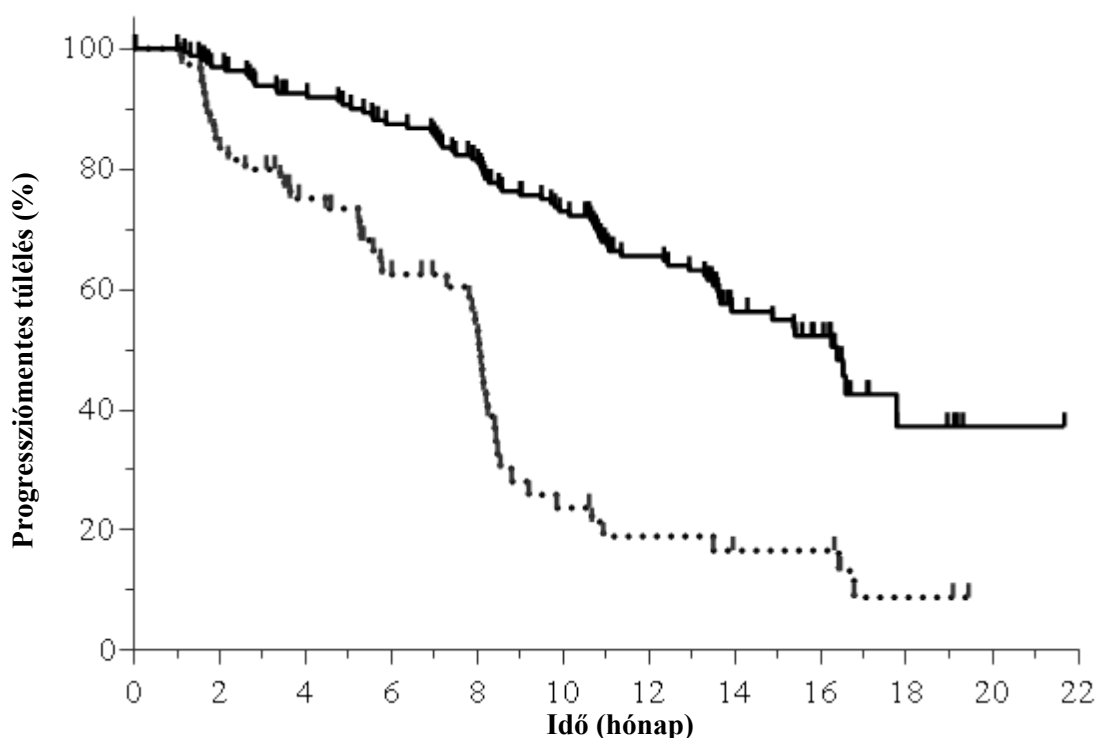
vizsgálati alanyok kerültek bevonásra, akik kiindulási méréssel és legalább 1 értékelhető, a vizsgálat megkezdése utáni méréssel egyaránt rendelkeztek.

6. táblázat: A 312-0119. számú vizsgálat előre meghatározott alcsoportjaiban kapott PFS és válaszarányok összefoglalása

	Idelaliszib + O	Ofatumumab
17p deléció/TP53 mutáció	N = 70	N = 33
PFS medián (hónap) (95%-os CI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95%-os CI)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
Nem mutálódott IGHV	N = 137	N = 68
PFS medián (hónap) (95%-os CI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95%-os CI)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
≥ 65 éves életkor	N = 107	N = 60
PFS medián (hónap) (95%-os CI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95%-os CI)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

CI: konfidencia-intervallum; O: ofatumumab; N: a vizsgálati alanyok csoportonkénti száma.

2. ábra: A PFS Kaplan-Meier-görbéje a 312-0119. számú vizsgálatból (kezelésbe bevont populáció)



Kockázatnak kitett N (esemény)

Idelaliszib + 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)

Folytonos vonal: idelaliszib + O (N = 174), szaggatott vonal: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: a vizsgálati alanyok csoportonkénti száma

Klinikai hatásosság follicularis lymphomában

Az idelaliszib biztonságosságát és hatásosságát egy egykarú, multicentrumos klinikai vizsgálatban értékelték, amelyet 125, indolens B-sejtes non-Hodgkin lymphomában (iNHL, ebből: FL, n = 72; SLL, n = 28; lymphoplasmacytás lymphoma/Waldenström-macroglobulinaemia [LPL/WM], n = 10; és

marginális zóna lymphoma [MZL], n = 15). Valamennyi vizsgálati alany refrakter volt a rituximabbal szemben, és 125 vizsgálati alany közül 124 refrakter volt legalább egy alkilálószerrel szemben. Száztizenkettő vizsgálati alany (89,6%) volt refrakter a vizsgálatba való belépése előtt utoljára kapott kezelési protokollal szemben.

A 125 bevont vizsgálati alany közül 80 (64%) volt férfi, a medián életkor 64 év volt (tartomány: 33-87), és 110 (89%) volt fehérbőrű. A vizsgálati alanyok naponta kétszer 150 mg idelaliszibet kaptak szájon át, amíg a betegség progresszióját, illetve elfogadhatatlan toxicitást nem igazoltak.

Az elsődleges végpont az ORR volt, amely definíció szerint azoknak a vizsgálati alanyoknak az arányát jelenti, akik CR-t vagy PR-t értek el (a malignus lymphomára vonatkozó módosított válaszkritériumok – *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [Cheson] alapján), illetve Waldenström-macroglobulinaemiában szenvedő vizsgálati alanyok esetében pedig minor választ (*minor response* - MR) (a Waldenström-macroglobulinaemiára vonatkozó válaszkritériumok – *Response Assessment for Waldenström macroglobulinaemia* [Owen] alapján). A DOR – melynek meghatározása az első dokumentált választól (CR, PR vagy MR) a betegség első dokumentált progressziójáig vagy a bármilyen okból bekövetkező elhalálozásig eltelt idő – másodlagos végpont volt. A hatásossági eredmények összefoglalása a 7. táblázatban található.

7. táblázat: A hatásosság összefoglalása a 101-09-es vizsgálatban (IRC általi értékelés)

Jellemző	Teljes iNHL-csoport (N = 125) n (%)	FL-alcsoport (N = 72) n (%)
ORR* 95%-os CI	72 (57,6%) 48,4-66,4	40 (55,6%) 43,4 – 67,3
Válasz típusa*†		
CR	13 (10,4%)	12 (16,7%)
PR	58 (46,4%)	28 (38,9%)
DOR (hónap) medián (95%-os CI)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
PFS (hónap) medián (95%-os CI)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
OS (hónap) medián (95%-os CI)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NR)

CI: konfidencia-intervallum; n: a terápiás választ mutató vizsgálati alanyok száma

NR: nincs elérve

* Független értékelő bizottság által meghatározott terápiás válasz, ahol ORR = komplett remisszió (CR) + részleges remisszió (PR) + minor válasz (MR) WM-alanyoknál

† A teljes iNHL-csoportban 1 alany (0,6%) WM-mel a legjobb teljes MR-választ adta

A medián DOR az összes vizsgálati alanyra vonatkozóan 12,5 hónap volt (12,5 hónap SLL-es vizsgálati alanyoknál, 11,8 hónap az FL-, 20,4 hónap az LPL/WM- és 18,4 hónap az MZL-vizsgálati alanyoknál). A 122 vizsgálati alany közül, akiknek a vizsgálat megkezdésekor és az után egyaránt mérhető nyirokcsomók voltak, 71 vizsgálati alanynál (58,2%) lehetett legalább 50%-os csökkenést elérni az index léziók átmérőinek kiindulási szorzatösszegében (SPD). A terápiás választ nem mutató 53 vizsgálati alany közül 41 (32,8%) stabil betegséget mutatott, 10-nek (8,0%) volt progresszív betegsége, és 2 (1,6%) nem volt kiértékelhető. A medián OS, mind a 125 vizsgálati alany hosszú távú követési adataira vonatkozóan, 48,6 hónap volt. A medián OS, az összes FL-alany hosszú távú követési adataira vonatkozóan, 61,2 hónap volt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén mindegyik korosztálynál felmentést ad az idelaliszib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően érett B-sejtes neoplasmák kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az idelaliszib egyszeri adagjának orális alkalmazását követően 2-4 óra elteltével figyelték meg a plazma csúcskoncentrációját, ha étellel, és 0,5-1,5 óra elteltével, ha éhgyomorra vették be.

Az idelaliszib naponta kétszer 150 mg-os adagban történő alkalmazását követő dinamikus egyensúlyi állapotban az idelaliszib esetében az átlagos (tartomány) C_{max} 1953 (272; 3905) ng/ml, az AUC pedig 10 439 (2349; 29 315) ng•h/ml volt, míg a GS-563117 esetében az átlagos (tartomány) C_{max} 4039 (669; 10 897) ng/ml, az AUC pedig 39 744 (6002; 119 770) ng•h/ml volt. A plazmában az idelaliszib-expozíció (C_{max} és AUC) 50 mg és 100 mg között megközelítőleg dózisarányos, 100 mg felett pedig kevesebb, mint a dózisarányos érték.

Étkezés hatása

Az idelaliszib korai kapszula gyógyszerformájának éhgyomorra történő alkalmazásához képest magas zsírtartalmú étellel történő alkalmazása a C_{max} -értékben nem eredményezett változást, az átlagos AUC_{inf} -értékben pedig 36%-os növekedést idézett elő. Az idelaliszib étkezéstől függetlenül alkalmazható.

Eloszlás

Az idelaliszib a klinikailag megfigyelt koncentrációk mellett 93-94%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez. Az átlagos vér-plazma koncentráció arány körülbelül 0,5 volt. Az idelaliszib látszólagos eloszlási térfogata (átlag) körülbelül 96 l volt.

Biotranszformáció

Az idelaliszib elsősorban az aldehid-oxidáz által, valamint kisebb mértékben a CYP3A és az UGT1A4 által metabolizálódik. Az elsődleges és egyetlen keringő metabolit, a GS-563117, inaktív a PI3Kδ-val szemben.

Elimináció

150 mg idelaliszib napi kétszeri, orális alkalmazását követően az idelaliszib terminális eliminációs felezési ideje 8,2 (tartomány: 1,9; 37,2) óra volt, az idelaliszib látszólagos clearance-e pedig 14,9 (tartomány: 5,1; 63,8) l/h. [¹⁴C]-jelölt idelaliszib 150 mg-os egyszeri orális dózisának beadását követően a vegyületnek körülbelül 78%-a választódott ki a széklettel, és 15%-a a vizelettel. A változatlan formában lévő idelaliszib a vizeletből 48 órán át visszanyert teljes radioaktivitás 23%-át, míg a székletből 144 órán át visszanyert teljes radioaktivitás 12%-át tette ki.

In vitro interakciós adatok

Az *in vitro* adatok azt jelezték, hogy az idelaliszib nem inhibitora a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A vagy az UGT1A1 metabolizáló enzimeknek, sem az OAT1, OAT3, illetve OCT2 transzportereknek.

A GS-563117 nem inhibitora a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy az UGT1A1 metabolizáló enzimeknek, sem a P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, illetve az OCT2 transzportereknek.

Különleges betegcsoportok

Nem és rassz

Populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatták, hogy a nemnek és a rassznak nincs klinikailag jelentős hatása az idelaliszib-, illetve a GS-563117-expozícióra.

Idősek

Populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatták, hogy az életkornak nincs klinikailag jelentős hatása az idelaliszib-, illetve a GS-563117-expozícióra, beleértve az időskorú (65 éves és idősebb) vizsgálati személyek expozícióját is a fiatalabbakéhoz képest.

Vesekárosodás

Az idelaliszib farmakokinetikájának és biztonságosságának értékelésére végeztek egy vizsgálatot egészséges egyének és súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyok (becsült CrCl: 15-29 ml/perc) bevonásával. Súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál 150 mg-os egyszeri dózis beadása után nem volt megfigyelhető klinikailag jelentős változás az idelaliszib- vagy a GS-563117-expozícióban egészséges egyénekhez képest.

Májkárosodás

Az idelaliszib farmakokinetikájának és biztonságosságának értékelésére végeztek egy vizsgálatot egészséges egyének és közepes fokú (Child-Pugh B stádium) vagy súlyos fokú (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyok bevonásával. Közepes vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél 150 mg-os egyszeri dózis beadása után az idelaliszib AUC-értéke (összes, vagyis kötött és nem kötött együtt) körülbelül 60%-kal volt magasabb a megfelelően kontrollálhatóhoz képest. Az idelaliszib AUC-értéke (nem kötött), a fehérjekötődésben tapasztalt különbségek figyelembe vétele után, körülbelül 80%-kal (1,8-szer) volt magasabb a közepes fokú és körülbelül 152%-kal (2,5-szer) a súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a kontroll párhoz képest.

Gyermekek és serdülők

Az idelaliszib farmakokinetikáját gyermekeknél és serdülőknél nem határozták meg (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt dózistoxicitás

Az idelaliszib lymphoid depléciót idézett előt a lépben, a thymusban, a nyirokcsomókban, valamint a bél-asszociált lymphoid szövetben. Általában véve a B-lymphocytá független területek érintettsége fokozottabb volt, mint a T-lymphocytá független területeké. Patkányban az idelaliszib gátolni képes a T-lymphocytá független antitestválaszt. Az idelaliszib nem gátolta azonban a gazdaszervezet *Staphylococcus aureus*-szal szembeni normál válaszát, és nem súlyosbította a ciklofoszfamid mieloszuppresszív hatását. Az idelaliszib vélhetően nem rendelkezik széles spektrumú immunszuppresszív aktivitással.

Az idelaliszib patkányoknál és kutyáknál egyaránt előidézett gyulladásos elváltozásokat. Patkányokkal és kutyákkal végzett, legfeljebb 4 évig tartó vizsgálatok során máj necrosist figyeltek meg patkányoknál az AUC alapján a humán expozíció 7-szeresének, illetve kutyáknál a 5-szörösének megfelelő expozíció mellett. A szérum transzaminázszintek emelkedése kutyáknál korrelált a máj necrosissal, patkányoknál azonban nem figyeltek meg. Patkányoknál, illetve kutyáknál nem figyeltek meg májkárosodást vagy a transzaminázszintek krónikus emelkedettségét 13 hetes és hosszabb időtartamú vizsgálatok során.

Genotoxicitás

Az idelaliszib a mikrobiális mutagenitási (Ames-) teszt során nem idézett elő mutációkat, a humán perifériás vérből nyert lymphocytákkal végzett *in vitro* kromoszómaaberrációs tesztben nem bizonyult klasztogénnek, valamint az *in vivo* patkány mikronukleusz vizsgálatban nem volt genotoxikus hatású.

Karcinogenitás

Az idelaliszib karcinogenitási potenciálját egy transzgenikus RasH2 egereken végzett 26 hetes, illetve egy patkányokon végzett 2 éves vizsgálatban értékelték. Az idelaliszib nem bizonyult karcinogénnek a malignus hematológiai betegségben szenvedő betegeknél alkalmazott napi kétszeri 150 mg-os adag expozíciójához képest 1,4-szeres, illetve 7,9-szeres expozíciónál egerekben (hím/nőstény). Hím patkányoknál a hasnyálmirigy szigetsejt tumorainak dózisfüggő emelkedését figyelték meg alacsony előfordulási gyakorisággal a javallott adag humán expozíciójához képest 0,4-szeres expozíciónál; hasonló eredményt nem tapasztaltak nőstény patkányoknál 0,62-szeres expozíciónál.

Reproduktív és fejlődési toxicitás

Egy patkányoknál végzett embriofötális fejlődési vizsgálat során a beágyazódást követő vetélések számának emelkedését, malformációkat, (a caudalis csigolyák hiányát, és bizonyos esetekben sacralis

csigolyák hiányát is), a skeletalis elváltozásokat, valamint alacsonyabb magzati testtömeget figyeltek meg. Malformációkat az AUC alapján a humán expozíció legalább 12-szeresének megfelelő expozíciók mellett figyeltek meg. Az embriofötális fejlődésre gyakorolt hatásokat más fajnál nem vizsgálták.

Kutyáknál és patkányoknál végzett, 2-13 hetes ismételt dózis alkalmazásával végzett vizsgálatok során a herében a herecsatornácskák degenerációját észlelték, 26 hetes és hosszabb időtartamú vizsgálatok során azonban nem figyelték ezt meg. Egy hím patkányoknál végzett termékenységi vizsgálat során csökkenést figyeltek meg a mellékherék és a herék tömegében, de nem mutatkozott káros hatás a párási és a termékenységi paraméterekben, valamint nem észleltek degenerációt vagy a spermatogenesis csökkenését. Nőstény patkányok termékenységére gyakorolt hatást nem észleltek.

Fototoxicitás

Az *in vitro* vizsgálat során az embrionális BALB/c 3T3 egér fibroblaszt sejtvonalra gyakorolt lehetséges fototoxicitás kiértékelése az idelaliszib esetében nem volt meggyőző a citotoxikus hatás miatt. A fő metabolit, a GS-563117, növelheti a fototoxicitást, ha a sejtek egyidejűleg UVA-fénynek vannak kitéve. Potenciálisan fennáll annak a kockázata, hogy az idelaliszib fő metabolitja, a GS-563117 révén fotoszenzitivitást okozhat a kezelt betegeknél.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Hidroxi-propilcellulóz (E463)
Kroszkarmellóz-nátrium
Karboximetil-keményítő-nátrium
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Polivinil-alkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1521)
Titán-dioxid (E171)
Talkum (E553B)
Sunset yellow FCF (E110)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

60 db filmtablettát és egy poliészter tekercset tartalmazó, nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült tartály, amely polipropilén gyermekbiztonsági zárast biztosító kupakkal van ellátva.

Dobozonként 1 db tartályt tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/938/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. szeptember 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. április 30.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zydelig 150 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg idelaliszibet tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rózsaszín, ovális, 10,0 mm-szer 6,8 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán „GSI”, másik oldalán „150” mélynyomású felirattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zydelig krónikus lymphocytás leukaemiában (CLL-ben) szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére javallott rituximabbal kombinációban alkalmazva:

- akik korábban legalább egy terápiában részesültek (lásd 4.4 pont), vagy
- elsővonalbeli kezelésként, 17p deléción vagy *TP53* mutáció esetén, bármilyen más terápiára alkalmatlan betegeknél (lásd 4.4 pont).

A Zydelig két korábbi terápiás vonalra refrakter follicularis lymphomában (FL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Zydelig-kezelést a rákellenes terápiák alkalmazásában járatos orvosnak kell végeznie.

Adagolás

Az ajánlott adag 150 mg idelaliszib naponta kétszer. A kezelést a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitásig kell folytatni.

Ha a beteg elfelejt bevenni egy Zydelig-adagot, amit a szokásos bevételi időponttól számított 6 órán belül észlel, akkor a betegnek a lehető leghamarabb be kell vennie a kihagyott adagot, majd a tabletták szedését folytatnia kell a szokásos adagolási rend szerint. Ha a beteg több mint 6 órája hagyott ki egy adagot, a betegnek nem szabad bevennie a kihagyott adagot, hanem egyszerűen folytatnia kell a szedést a szokásos adagolási rend szerint.

Az adag módosítása

Emelkedett szintű hepaticus transzaminázok

Az aminotranszferáz-szint 3. vagy 4. súlyossági fokú emelkedése esetén (az alanin-aminotranszferáz, [ALT]/aszpartát-aminotranszferáz [AST] meghaladja a normálérték felső határának [*upper limit of normal* - ULN] ötszörösét) a Zydelig-kezelést fel kell függeszteni. Amint az eltérések 1. súlyossági fokúra vagy enyhébbre ($ALT/AST \leq 3 \times ULN$) térnek vissza, újra lehet kezdeni a kezelést napi kétszer 100 mg-os dózissal.

Ha az esemény nem jelentkezik újra, az adagot a kezelőorvos döntése alapján napi kétszer 150 mg-ra lehet emelni.

Ha az esemény újból jelentkezik, a Zydelig-kezelést fel kell függeszteni, amíg az értékek visszatérnek 1. súlyossági fokúra vagy enyhébbre, ezután kezelőorvos döntése alapján fontolóra lehet venni a kezelés újrakezdését napi kétszer 100 mg-os dózissal (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Hasmenés/colitis

Harmadik vagy 4. súlyossági fokú hasmenés/colitis esetén a Zydelig-kezelést fel kell függeszteni. Amint a hasmenés/colitis visszatér 1. súlyossági fokúra vagy enyhébbre, újra lehet kezdeni a kezelést napi kétszer 100 mg-os dózissal. Ha a hasmenés/colitis nem jelentkezik újra, az adagot a kezelőorvos döntése alapján napi kétszer 150 mg-ra lehet emelni (lásd 4.8 pont).

Pneumonitis

Pneumonitis gyanúja esetén a Zydelig-kezelést fel kell függeszteni. Amint a pneumonitis rendeződött, és indokolt az ismételt kezelés, megfontolható a kezelés újrakezdése napi kétszer 100 mg-os dózissal. A Zydelig-kezelést közepesen súlyos vagy súlyos tüneti pneumonitis vagy organizáló pneumonia esetén végleg abba kell hagyni (lásd 4.4. és 4.8 pont).

Kiütés

Harmadik vagy 4. súlyossági fokú kiütés esetén a Zydelig-kezelést fel kell függeszteni. Amint a kiütés visszatér 1. súlyossági fokúra vagy enyhébbre, újra lehet kezdeni a kezelést napi kétszer 100 mg-os dózissal. Ha a kiütés nem jelentkezik újra, az adagot a kezelőorvos döntése alapján napi kétszer 150 mg-ra lehet emelni (lásd 4.8 pont).

Neutropenia

A Zydelig-kezelést fel kell függeszteni a betegeknél azokban az időszakokban, amikor az abszolút neutrophil granulocyták szám (absolute neutrophil count [ANC]) $500/\text{mm}^3$ alatt van. Legalább hetente ellenőrizni kell az ANC-t, amíg az el nem éri vagy meg nem haladja az $500/\text{mm}^3$ -t, majd újra lehet kezdeni a kezelést napi kétszer 100 mg-os dózisban (lásd 4.4 pont).

ANC: 1000-< 1500/mm³	ANC: 500-< 1000/mm³	ANC: < 500/mm³
A Zydelig-et változatlan dózisban kell alkalmazni.	A Zydelig-et változatlan dózisban kell alkalmazni. Az ANC-t legalább hetente kell ellenőrizni.	A Zydelig adagolását fel kell függeszteni. Legalább hetente ellenőrizni kell az ANC-t, amíg az el nem éri vagy meg nem haladja az $500/\text{mm}^3$ -t, majd újra kell kezdeni a Zydelig adagolását naponta kétszer 100 mg-os dózis alkalmazásával.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél (≥ 65 éves kor) nincs szükség külön dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe, közepes vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a Zydelig-kezelés megkezdésekor nincs szükség a dózis módosítására, de ajánlott a mellékhatások fokozottabb ellenőrzése (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A rendelkezésre álló adatok nem elégségesek ahhoz, hogy az adagolással kapcsolatban javaslatot lehessen tenni súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél, ezért elővigyázatosság és a mellékhatások fokozottabb ellenőrzése ajánlott a Zydelig alkalmazásakor ebben a betegpopulációban (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Zydelig biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Zydelig orális alkalmazásra szolgál. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a tablettát egészben nyeljék le. A filmtablettát nem szabad szétrágni vagy összetörni. A filmtabletta étkezések alkalmával, vagy az étkezések közötti időszakokban is bevehető (lásd 5.2 pont)

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Súlyos fertőzések

A Zydelig-kezelést nem szabad megkezdeni olyan betegeknél, akiknél bármilyen bizonyíték van aktuálisan zajló szisztémás bakteriális, gombás vagy vírusos fertőzésre.

Az idelaliszib alkalmazása mellett súlyos és halálos kimentelű fertőzések fordultak elő, köztük opportunist fertőzések, mint például *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) és cytomegalovírus (CMV). Ezért az idelaliszib-kezelés teljes időtartama alatt és a leállítása után 2-6 hónapos időszakon át minden beteget PJP elleni profilaxisban kell részesíteni. A kezelést követő profilaxis időtartamát klinikai megítélésre kell alapozni, esetlegesen figyelembe véve a beteg kockázati tényezőit, például az egyidejű kortikoszteroid kezelést és az elhúzódó neutropeniát (lásd 4.8 pont).

A betegeket a kezelés teljes időtartama alatt megfigyelés alatt kell tartani a légzőszervi jelek és tünetek szempontjából. Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy az újonnan fellépő légzőrendszeri tünetekről azonnal számoljanak be.

A CMV-fertőzés esetleges fennállását klinikai és laboratóriumi vizsgálattal rendszeresen ajánlott monitorozni az idelaliszib kezelés megkezdésekor CMV pozitív szerológiájú betegeknél, vagy olyanoknál, akik kórtörténetében egyéb bizonyíték szerint szerepel CMV fertőzés. A CMV viraemiás betegeket, akiknél nem állnak fenn CMV fertőzés társuló klinikai tünetei, gondosan monitorozni kell. Bizonyítottan CMV viraemiás és CMV fertőzés klinikai tüneteit mutató betegek esetében megfontolandó az idelaliszib adásának megszakítása a fertőzés megszűnéséig. Ha úgy ítélik, hogy az idelaliszib kezelés újramezdésének előnyei meghaladják a kockázatokat, megfontolandó a preemptív CMV terápia alkalmazása.

Korábbi vagy egyidejű immunosuppresszív terápiákkal összefüggésben az idelaliszib alkalmazását követően progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) eseteit jelentették. Olyan betegeknél, akiknél új vagy súlyosbodó neurológiai, kognitív vagy viselkedésbeli panaszok vagy tünetek jelentkeznek, a differenciáldiagnosztika során a kezelőorvosoknak mérlegelniük kell a PML lehetőségét. Ha PML gyanúja merül fel, megfelelő diagnosztikai vizsgálatokat kell végezni, és a kezelést fel kell függeszteni, amíg a PML kizárásra nem kerül. Kétség esetén neurológussal történő konzultáció és a PML kimutatására alkalmas, megfelelő vizsgálatok, köztük kontrasztanyag MRI-vizsgálat, a cerebrospinalis folyadék (CSF) JC virális DNS-vizsgálata és ismételt neurológiai vizsgálatok mérlegelendők.

Neutropenia

Idelaliszibbel kezelt betegeknél a kezelésből eredő 3-as vagy 4-es súlyossági fokú neutropenia, többek között lázas neutropenia lépett fel. A vérképet minden betegnél legalább kéthetente ellenőrizni kell az idelaliszibbel végzett kezelés első 6 hónapjában, és legalább hetente mindaddig, amíg a beteg ANC-értéke $1000/\text{mm}^3$ alatt van (lásd 4.2 pont).

Hepatotoxicitás

Az idelaliszibbel végzett klinikai vizsgálatok során az ALT- és AST-szint 3. vagy 4. súlyossági fokú emelkedését ($> 5 \times$ a normálérték felső határa [upper limit of normal], ULN) figyelték meg. Hepatocellularis károsodást is jelentettek, a májelégtelenséget is beleértve. A hepaticus transzaminázok emelkedését általában a kezelés első 12 hetében figyelték meg, és az alkalmazás megszakítása esetén reverzibilisek voltak (lásd 4.2 pont). Az idelaliszibet kisebb adagban újratekintő betegek 26%-ánál visszatért az ALT- és AST-szint emelkedése. Fel kell függeszteni a zydeliggel történő kezelést, ha az ALT- és/vagy az AST-szintben 3. vagy 4. súlyossági fokú emelkedés észlelhető, és a májfunkciót monitorozni kell. A kezelést újra lehet kezdeni alacsonyabb adaggal, ha az értékek 1. súlyossági fokúra vagy enyhébbre csökkentek ($\text{ALT/AST} \leq 3 \times \text{ULN}$).

Az ALT-, az AST-, valamint az összbilirubinszintet minden betegnél a kezelés első 3 hónapja során 2 hetente ellenőrizni kell, ezt követően pedig akkor, ha klinikailag indokolt. Amennyiben az ALT- és/vagy az AST-szintben 2. súlyossági fokú vagy nagyobb emelkedés észlelhető, hetente kell ellenőrizni a betegek ALT-, AST- és összbilirubinszintjét, amíg az értékek 1. súlyossági fokúra vagy enyhébbre nem csökkennek.

Hasmenés/colitis

Súlyos, a gyógyszerrel összefüggő colitises esetek a kezelés megkezdése után viszonylag későn (hónapokkal később) alakultak ki, néha gyorsan súlyosbodtak, de az adagolás megszakítása után, illetve kiegészítő tüneti kezelés (például gyulladásgátló szerek, például enterális budezonid) mellett néhány héten belül elmúltak.

Nagyon korlátozott mennyiségű a tapasztalat azoknak a betegeknek a kezelésében, akik kórelőzményében gyulladásgátló bélbetegség szerepel.

Pneumonitis és organizáló pneumonia

Az idelaliszibbel végzett klinikai vizsgálatok során pneumonitises és organizáló pneumoniás (néhány esetben halálos kimenetelű) eseteket jelentettek. Az idelaliszib adását meg kell szakítani a súlyos, pulmonalis események fennállása esetén, és az etiológia magyarázatára meg kell vizsgálni a beteget. Amennyiben közepesen súlyos vagy súlyos tüneti pneumonitist vagy organizáló pneumoniát diagnosztizálnak, a megfelelő terápia indítása szükséges, és az idelaliszib adását végleg abba kell hagyni.

Súlyos bőrreakciók

Stevens–Johnson-szindróma (SJS), toxicus epidermalis necrolysis (TEN), valamint eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) fordult elő az idelaliszib alkalmazásakor. Az SJS és a TEN végzetes kimenetelű eseteit jelentették az idelaliszib egyéb, ilyen szindrómák előfordulásával járó gyógyszerekkel együtt történő alkalmazása kapcsán. Ha SJS, TEN vagy DRESS gyanúja áll fenn, az idelaliszib-kezelést fel kell függeszteni, és a beteget ennek megfelelően kell értékelni és kezelni. Ha SJS-, TEN- vagy DRESS-diagnózis igazolódik, akkor az idelaliszib-kezelést végleg abba kell hagyni.

CYP3A-induktorok

Az idelaliszib-expozíció csökkenhet annak CYP3A-induktorokkal, például rifampicinnel, fenitoinnal, közönséges orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*) vagy karbamazepinnel történő együttes alkalmazása során. Mivel az alacsonyabb idelaliszib-plazmakoncentráció csökkent hatásosságot eredményezhet, a Zydelig közepesen erős vagy erős CYP3A-induktorokkal történő együttes alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont).

CYP3A-szubsztrátok

Az idelaliszib elsődleges metabolitja, a GS-563117, erős CYP3A4-gátló. Az idelaliszib ennél fogva kölcsönhatásba léphet a CYP3A által metabolizált gyógyszerekkel, ami a másik készítmény szérumkoncentrációjának növekedéséhez vezethet (lásd 4.5 pont). Amennyiben az idelaliszibet együtt alkalmazzák más gyógyszerekkel, el kell olvasni az adott készítmény alkalmazási előírását a CYP3A4-gátlókkal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlásokat illetően. Kerülendő az idelaliszib és a súlyos és/vagy életet veszélyeztető mellékhatásokat okozó CYP3A-szubsztrátok (pl. alfuzozin, amiodaron, ciszaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihidro-ergotamin, kvetiapin, lovasztatin, szimvasztatin, szildenafil, midazolám, triazolám) együttes alkalmazása, és amennyiben lehetséges, a CYP3A4 gátlására kevésbé érzékeny, egyéb gyógyszereket kell alkalmazni.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegek esetében ajánlott a mellékhatások fokozottabb ellenőrzése, mivel ebben a populációban az expozíció fokozódására lehet számítani, különösen a súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek nem vettek részt az idelaliszibbel végzett klinikai vizsgálatokban. Elővigyázatosság ajánlott a Zydelig alkalmazásakor ebben a betegpopulációban.

Krónikus hepatitis

Az idelaliszibet nem vizsgálták krónikus aktív hepatitisben, ideértve a vírushepatitisben szenvedő betegeknél. Aktív hepatitisben szenvedő betegek Zydelig-kezelésénél körültekintően kell eljárni.

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az idelaliszib szedése alatt és a kezelés befejezése után 1 hónapig (lásd 4.6 pont). Jelenleg nem ismert, hogy az idelaliszib csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért a hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek egy barrier elvű, második fogamzásgátlási módszert is alkalmazniuk kell.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az idelaliszib elsősorban az aldehid-oxidáz által, valamint kisebb mértékben a CYP3A által és glükuronidációval (UGT1A4) metabolizálódik. Elsődleges metabolitja a GS-563117, amely farmakológiai nem aktív. Az idelaliszib és a GS-563117 a P-gp és a BCRP-szubsztrátjai.

Egyéb gyógyszerek hatása az idelaliszib farmakokinetikájára

CYP3A-induktorok

Egy klinikai gyógyszerinterakciós vizsgálat során az idelaliszib 150 mg-os egyszeri adagjának rifampicinnel (erős CYP3A-induktor) történő együttes alkalmazása az idelaliszib AUC_{inf} -értékének körülbelül 75%-os csökkenését eredményezte. A Zydelig együttes alkalmazása közepesen erős vagy erős CYP3A-induktorokkal, mint például rifampicin, fenitoin, közönséges orbáncfű vagy karbamazepin, kerülendő, mert ez csökkent hatásosságot eredményezhet (lásd 4.4 pont).

CYP3A/P-gp-gátlók

Egy klinikai gyógyszerinterakciós vizsgálat során az idelaliszib 400 mg-os egyszeri adagjának naponta egyszeri 400 mg ketokonazzal (egy erős CYP3A-, P-gp- és BCRP-gátló) történő együttes alkalmazása az idelaliszib C_{max} -értékének 26%-os, AUC_{inf} értékének pedig 79%-os emelkedését eredményezte. Az idelaliszib CYP3A/P-gp-gátlókkal történő együttes alkalmazása esetén az idelaliszib dózisának módosítása kezdetben nem szükséges, de ajánlott a mellékhatások fokozottabb ellenőrzése.

Az idelaliszib hatása egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára

CYP3A-szubsztrátok

Az idelaliszib elsődleges metabolitja, a GS-563117, erős CYP3A-gátló. Egy klinikai gyógyszerinterakciós vizsgálat során az idelaliszib midazolámmal (egy szenzitív CYP3A-szubsztrát)

történő együttes alkalmazása a midazolám C_{max} -értékének körülbelül 140%-os, AUC_{inf} -értékének pedig körülbelül 440%-os emelkedését eredményezte a GS-563117 CYP3A-ra gyakorolt gátló hatása miatt. Az idelaliszib és CYP3A-szubsztrátokkal történő együttes alkalmazása fokozhatja ezen szerek szisztémás expozícióját, és fokozhatja vagy elnyújthatja terápiás hatásukat, valamint a mellékhatásokat. *In vitro* a CYP3A4 gátlása irreverzibilis volt, ezért az idelaliszib alkalmazásának abbahagyását követően várhatóan több napot vesz igénybe a normális enzimaktivitás visszatérése.

Az idelaliszib és az együttesen alkalmazott CYP3A-szubsztrát gyógyszerek közötti lehetséges kölcsönhatásokat az 1. táblázat tartalmazza (a növekedést „↑” jelzi). Ez a felsorolás nem teljes körű, és csak tájékoztatóként szolgál. Általános szabály, hogy el kell olvasni a másik készítmény alkalmazási előírásában a CYP3A4-gátlókkal történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlásokat (lásd 4.4 pont).

1. táblázat: Az idelaliszib és az egyéb CYP3A-szubsztrát gyógyszerek közötti kölcsönhatások

Gyógyszer	Az idelaliszib várt hatása a gyógyszer koncentrációjára	Klinikai ajánlás az idelaliszibbel történő együttes alkalmazás esetén
ALFA-1-ADRENORECEPTOR-ANTAGONISTÁK		
Alfuzozin	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad alfuzozinnal együtt alkalmazni.
FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK		
Fentanil, alfentanil, metadon, buprenorfin/naloxon	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a mellékhatások (például légzésdepresszió, szedáció) gondos ellenőrzése.
ANTIARRITMIÁS SZEREK		
Amiodaron, kinidin	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad amiodaronnal vagy kinidinnel együtt alkalmazni.
Bepriidil, dizopiramid, lidokain	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a klinikai ellenőrzés.
ANTINEOPLÁZIÁS SZEREK		
Tirozin-kináz-gátlók, például dazatinib és nilotinib, valamint vinkrisztin és vinblasztin	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott az ezekkel az antineopláziás szerekkel szembeni tolerancia gondos ellenőrzése.
ANTIKOAGULÁNSOK		
Warfarin	Szérumkoncentráció ↑	Együttes alkalmazáskor, valamint az idelaliszibbel végzett kezelés abbahagyásakor ajánlott a nemzetközi normalizált arány (INR) ellenőrzése.
ANTI KONVULZÁNSOK		
Karbamazepin	Szérumkoncentráció ↑	Az antikonvulzív gyógyszer szintjét ellenőrizni kell.
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Trazodon	Szérumkoncentráció ↑	Az antidepresszáns dózisának óvatos titrálása és az antidepresszánsra adott válasz ellenőrzése ajánlott.
KÖSZVÉNYELLENES SZEREK		
Kolchicin	Szérumkoncentráció ↑	Szükség lehet a kolchicin adagjának csökkentésére. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében az idelaliszibet nem szabad kolchicinnel együtt alkalmazni.
VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐK		
Amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nikardipin	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a terápiás hatás és a mellékhatások klinikai ellenőrzése.

Gyógyszer	Az idelaliszib várt hatása a gyógyszer koncentrációjára	Klinikai ajánlás az idelaliszibbel történő együttes alkalmazás esetén
FERTŐZÉS ELLENES SZEREK		
Gombaellenes szerek		
Ketokonazol, itrakonazol, poszakonazol, vorikonazol	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a klinikai ellenőrzés.
Antimikobakteriális szerek		
Rifabutin	Szérumkoncentráció ↑	A rifabutin alkalmazásával járó mellékhatások, köztük a neutropenia és az uveitis, fokozott ellenőrzése ajánlott.
HCV-proteáz-gátlók		
Boceprevir, telaprevir	Szérumkoncentráció ↑	Klinikai ellenőrzés ajánlott.
Makrolid antibiotikumok		
Klaritromicin, telitromicin	Szérumkoncentráció ↑	Normál veseműködésű, vagy enyhe fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance [CrCl] 60-90 ml/perc) szenvedő betegek esetében nem szükséges a klaritromicin adagjának módosítása. 90 ml/perc alatti CrCl-rel rendelkező betegek esetén klinikai ellenőrzés ajánlott. 60 ml/perc alatti CrCl-rel rendelkező betegek esetében megfontolandó másik antibakteriális szer alkalmazása. A telitromicin esetében klinikai ellenőrzés ajánlott.
ANTIPSZICHOTIKUMOK/NEUROLEPTIKUMOK		
Kvetiapin, pimozyd	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad kvetiapinnal vagy pimoziddal együtt alkalmazni. Alternatív gyógyszerek, mint például olanzapin alkalmazása megfontolható.
ENDOTELIN RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Bozentán	Szérumkoncentráció ↑	Óvatossággal kell eljárni, és a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a bozentán okozta toxicitás tekintetében.
ERGOT ALKALOIDOK		
Ergotamin, dihidro-ergotamin	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad ergotaminnal vagy dihidro-ergotaminnal együtt alkalmazni.
A GYOMOR-BÉLRENDSZER MOTILITÁSÁT BEFOLYÁSOLÓ SZEREK		
Ciszaprid	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad ciszapriddal együtt alkalmazni.

Gyógyszer	Az idelaliszib várt hatása a gyógyszer koncentrációjára	Klinikai ajánlás az idelaliszibbel történő együttes alkalmazás esetén
GLÜKOKORTIKOIDOK		
Inhalációs/nazális kortikoszteroidok: Budezonid, flutikazon	Szérumkoncentráció ↑	Klinikai ellenőrzés ajánlott.
Oralis budezonid	Szérumkoncentráció ↑	A kortikoszteroid hatások okozta fokozott tünetek/panaszok klinikai ellenőrzése ajánlott.
HMG COA-REDUKTÁZ-GÁTLÓK		
Lovasztatin, szimvasztatin	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal együtt alkalmazni.
Atorvasztatin	Szérumkoncentráció ↑	Klinikai ellenőrzés ajánlott, és megfontolandó az atorvasztatin alacsonyabb kezdő adagjának alkalmazása. Másik lehetőségként megfontolható a pravasztatinra, rozuvasztatinra vagy pitavasztatinra történő váltás.
IMMUNSZUPPRESSZÍV SZEREK		
Ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a terápia monitorozása.
INHALÁCIÓS BÉTA-AGONISTÁK		
Szalmeterol	Szérumkoncentráció ↑	Szalmeterol és idelaliszib egyidejű alkalmazása nem javasolt. Kombinációjuk a szalmeterol alkalmazásával kapcsolatos nemkívánatos események, köztük a QT-prolongáció, a palpitiók és a sinus tachycardia fokozott kockázatát eredményezheti.
FOSZFODIÉSZTERÁZ-GÁTLÓK		
Szildenafil	Szérumkoncentráció ↑	Pulmonalis arteriás hypertonia esetén: Az idelaliszibet nem szabad szildenafilnel együtt alkalmazni.
Tadalafil	Szérumkoncentráció ↑	A tadalafil idelaliszibbel történő együttes alkalmazása esetén elővigyázatosság szükséges, beleértve a dóziscsökkentés megfontolását is. Erectilis dysfunctio esetén:
Szildenafil, tadalafil	Szérumkoncentráció ↑	A sildenafil vagy tadalafil idelaliszibbel együtt történő rendelésekor különös elővigyázatosság és dóziscsökkentés szükséges, valamint fokozottan ellenőrizni kell a nemkívánatos eseményeket.

Gyógyszer	Az idelaliszib várt hatása a gyógyszer koncentrációjára	Klinikai ajánlás az idelaliszibbel történő együttes alkalmazás esetén
SZEDATÍVUMOK/HIPNOTIKUMOK		
Midazolám (oralis), triazolám	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad midazolámmal (oralis) vagy tirazolámmal együtt alkalmazni.
Buszpiron, klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepam, zolpidem	Szérumkoncentráció ↑	A szedatívumok/hipnotikumok koncentrációjának ellenőrzése ajánlott, valamint megfontolható a dóziscsökkentés.

CYP2C8-szubsztrátok

Az idelaliszib *in vitro* egyaránt gátolta és indukálta a CYP2C8-at, de nem ismert, hogy ez *in vivo* megnyilvánul-e a CYP2C8-szubsztrátokra gyakorolt hatásban. Óvatosság ajánlott, ha a Zydelig-et olyan szűk terápiás indexű gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyek a CYP2C8 szubsztrátjai (paklitaxel).

Indukálható enzimek (például CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 és UGT) szubsztrátjai

In vitro az idelaliszib több enzim induktoraként is viselkedett, ezért az indukálható enzimek, például a CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 és UGT szubsztrátjai esetében nem zárható ki a csökkent expozíció és ennél fogva a csökkent hatásosság veszélye. Óvatosság ajánlott, ha a Zydelig-et olyan szűk terápiás indexű gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyek ezeknek az enzimeknek a szubsztrátjai (warfarin, fenitoin, S-mefenitoin).

BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3- és P-gp-szubsztrátok

Egészséges vizsgálati alanyoknál napi kétszeri idelaliszib 150 mg ismételt adagjainak együttes alkalmazása hasonló expozíciót eredményezett a rozuvasztatin (AUC 90% CI: 87, 121) és a digoxin (AUC 90% CI: 98,111) esetében, ami arra utal, hogy az idelaliszib nem gátolja klinikailag jelentős mértékben a BCRP, az OATP1B1/1B3-at és a szisztémás P-gp-t. A gastrointestinalis tractusban nem zárható ki a P-gp gátlásának kockázata, ami az intestinalis P-gp szenzitív szubsztrátjai, például a dabigatrán-etexilát esetében fokozott expozíciót eredményezhet.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / fogamzásgátlás

Állatkísérletek eredményei alapján az idelaliszib magzati károsodást okozhat. Nőknek a Zydelig szedése alatt és a kezelés befejezését követő 1 hónapig kerülniük kell a teherbeesést. Ezért a fogamzóképes korban lévő nőknek nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zydelig szedése alatt és a kezelés befejezése után 1 hónapig. Jelenleg nem ismert, hogy az idelaliszib csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért a hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek egy barrier elvű második fogamzásgátlási módszert is alkalmazniuk kell.

Terhesség

Az idelaliszib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, illetve korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Zydelig alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az idelaliszib vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A Zydelig alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Az idelaliszib termékenységre gyakorolt hatásáról nem áll rendelkezésre humán adat. Állatkísérletek az idelaliszib termékenységre és magzati fejlődésre gyakorolt káros hatásának lehetőségére utalnak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zydelig nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatások értékelése két III. fázisú vizsgálat (a 312-0116-os vizsgálat és a 312-0119-es vizsgálat), valamint hat I. és II. fázisú vizsgálat eredményein alapul. A 312-0116-os vizsgálat randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, melynek során 110, korábban már kezelt CLL-ben szenvedő vizsgálati alany kapott idelaliszib + rituximab kombinációt. Továbbá, ebből a vizsgálatból 86, placebo + rituximab kombináció alkalmazására randomizált vizsgálati alany folytatta az idelaliszib alkalmazását monoterápiában egy meghosszabbított vizsgálatban (312-0117-es vizsgálat). A 312-0119-es vizsgálat egy randomizált, kontrollos, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melynek során 173, korábban már kezelt CLL-ben szenvedő vizsgálati alany kapott idelaliszib + rituximab kombinációt. Az I. és II. fázisú vizsgálatok során az idelaliszib biztonságosságát összesen 536, malignus hematológiai betegségben szenvedő betegnél értékelték, akik közül 400 vizsgálati alany monoterápiában kapta az idelaliszibet (bármilyen dózisban), 136 vizsgálati alany pedig egy anti-CD20 monoklonális antitesttel (rituximab vagy ofatumumab) kombinációban kapta az idelaliszibet.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az önmagában vagy anti-CD20 monoklonális antitesteket (rituximab vagy ofatumumab) kombinációban alkalmazott idelaliszibvel kapcsolatosan jelentett gyógyszer mellékhatások összefoglalása a 2. táblázatban található. A mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint kerültek felsorolásra. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), illetve nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: Az idelaliszibvel kezelt, malignus hematológiai betegségben szenvedő vizsgálati alanyokkal végzett klinikai vizsgálatok során, valamint a forgalomba hozatalt követően jelentett gyógyszer mellékhatások

Mellékhatás	Bármilyen súlyossági fokú	≥ 3-as súlyossági fokú
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>		
Fertőzések (többek között <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia és CMV)*	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Neutropenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Lymphocytosis**	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		
Pneumonitis	Gyakori	Gyakori
Organizáló pneumonia****	Nem gyakori	Nem gyakori
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Hasmenés/colitis	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori

<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>		
Emelkedett transzamináz-szint	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hepatocellularis károsodás	Gyakori	Gyakori
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		
Kiütés***	Nagyon gyakori	Gyakori
Stevens–Johnson-szindróma/ toxicus epidermalis necrolysis****	Ritka	Ritka
Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)****	Nem ismert	Nem ismert
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>		
Láz	Nagyon gyakori	Gyakori
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>		
Emelkedett triglicerid-szint	Nagyon gyakori	Gyakori

* Opportunista fertőzések, továbbá baktérium- és vírusfertőzések (pl. pneumonia, bronchitis és sepsis).

** Az idelaliszibbel indukált lymphocytosis – egyéb klinikai eredmények hiányában – nem szabad progresszív betegségnek tekinteni (lásd 5.1 pont).

*** A következő preferált kifejezések tartoznak bele: generalizált exfoliatív dermatitis, gyógyszer okozta kiütés, kiütés, erythemás kiütés, generalizált kiütés, macularis kiütés, maculo-papulosus kiütés, papulosus kiütés, viszkető kiütés, pustularis kiütés, vesicularis kiütés, papula, bőrplakk és exfoliatív kiütés.

**** A fogalomba hozatal utáni adatokból származó megfigyelés.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések (lásd 4.4 pont)

Mindennemű fertőzés (pl. 3-as és 4-es fokozatú fertőzések) nagyobb gyakoriságát figyelték meg az idelaliszib klinikai vizsgálati során az idelaliszib karokban, a kontroll karokhoz viszonyítva.

Leggyakrabban légzőrendszeri fertőzéseket és szeptikus szövődeményeket figyeltek meg. Számos esetben nem azonosították a kórokozót, azonban az azonosítottak között hagyományos és opportunista patogének (pl. PJP és CMV) egyaránt megtalálhatók voltak. Szinte az összes PJP fertőzés – a végzetes eseteket is ideértve – PJP profilaxis hiányában következett be. PJP esetek az idelaliszib kezelés leállítását követően is előfordultak.

Kiütés

A kiütés általában enyhe vagy közepes fokú volt, és a vizsgálati alanyok 2,1%-ánál eredményezte a kezelés abbahagyását. A 312-0116/0117. és 312-0119. számú vizsgálatban kiütés (amit generalizált exfoliatív dermatitisként, gyógyszer okozta kiütésként, kiütésként, erythemás kiütésként, generalizált kiütésként, macularis kiütésként, maculo-papulosus kiütésként, papulosus kiütésként, viszkető kiütésként, pustularis kiütésként, vesicularis kiütésként, papulaként és bőrplakként jelentettek) az idelaliszibet + anti-CD20 monoklonális antitestet (rituximab vagy ofatumumab) kapó vizsgálati alanyok 31,1%-ánál, és a csak anti-CD20 monoklonális antitestet (rituximab vagy ofatumumab) kapók 8,2%-ánál fordult elő. Közülük 3. súlyossági fokú kiütés az idelaliszibet + anti-CD20 monoklonális antitesttel (rituximab vagy ofatumumab) kezelt vizsgálati alanyok 5,7%-ánál, a csak anti-CD20 monoklonális antitesttel (rituximab vagy ofatumumab) kezelt 1,5%-ánál lépett fel, míg 4. súlyossági fokú mellékhatás egyik vizsgálati alanyánál sem jelentkezett. A kiütés kezelésre (lokális és/vagy orális szteroidok, difénhidramin) és súlyos esetekben az alkalmazás megszakítása után jellemzően megszűnt (lásd 5.3 pont, fototoxicitás).

Súlyos bőrreakciók (lásd 4.4 pont)

Egyes esetekben SJS, TEN és DRESS lépett fel, amikor az idelaliszibet egyéb, ilyen szindrómák előfordulásával járó gyógyszerekkel (bendamusztin, rituximab, allopurinol, amoxicillin és szulfametoxazol/trimetoprim) együtt alkalmazták. Az SJS vagy TEN a gyógyszerkombináció alkalmazását követő egy hónapon belül lépett fel, és végzetes kimenettel járt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a beteget monitorozni kell a toxicitás tüneteinek megjelenésére (lásd 4.8 pont). A Zydelig túlادagolásának kezelése általános tüneti beavatkozásokból áll, melyek közé a vitális jelek ellenőrzése és a beteg klinikai állapotának megfigyelése tartozik.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antineopláziás szerek, egyéb antineopláziás szerek, ATC kód: **L01EM01**

Hatásmechanizmus

Az idelaliszib gátolja a foszfatidil-inozitol 3-kináz p110 δ (PI3K δ) aktivitását, ami B-sejtes malignómákban hiperaktív, és központi szerepet játszik a nyirokszövetekben és a csontvelőben található malignus sejtek proliferációját, túlélését, homing mechanizmusát és retencióját szabályozó többféle jelátviteli útban. Az idelaliszib szelektíven gátolja az adenosin-5'-triszfoszfát (ATP) kötődését a PI3K δ katalitikus doménjéhez, ami a fő lipid szekunder messenger foszfatidil-inozitol foszforilációjának gátlását, valamint az Akt (protein-kináz B) foszforilációjának megakadályozását eredményezi.

Az idelaliszib apoptosist indukál, és gátolja a proliferációt a malignus B-sejtekből származó sejt vonalakban és az elsődleges tumorsejtekben. A CXCR4 kemokin-receptor CXCL12 kemokin által, valamint a CXCR5 kemokin-receptor CXCL13 kemokin által indukált jelátviteli mechanizmusának gátlása útján az idelaliszib gátolja a malignus B-sejtek homing mechanizmusát és retencióját a tumor mikroörményzetében, beleértve a nyirokszöveteket és a csontvelőt is.

Klinikai vizsgálatokban nem találtak mechanisztikus magyarázatot az idelaliszib-kezelés elleni rezisztencia kialakulására. Ebben a témában további vizsgálatokat a jelenleg zajló B-sejtes malignóma vizsgálatokban nem terveznek.

Farmakodinámiás hatások

Elektrokardiográfia

Az idelaliszib (150 mg és 400 mg) QT/QTc-intervallumra gyakorolt hatását egy placebo- és pozitív kontrollos (400 mg moxifloxacin), kereszttezett elrendezéű vizsgálat során értékelték 40 egészséges vizsgálati alany esetében. Az ajánlott maximális dózis 2,7-szeresének megfelelő dózisban az idelaliszib nem nyújtotta meg a QT/QTc-intervallumot (azaz < 10 ms).

Lymphocytosis

Az idelaliszib-kezelés megkezdésekor a lymphocytaszám átmeneti növekedését (azaz $\geq 50\%$ -os növekedés a kiindulási értékhez képest, és 5000/ μ l-es abszolút lymphocytaszám feletti érték mellett) figyelték meg. Ez a monoterápiában idelaliszibbel kezelt CLL-ben szenvedő betegek kétharmadánál, és a kombinált terápiában idelaliszibbel kezelt CLL-ben szenvedő betegek egynegyedénél fordul elő. Az izolált lymphocytosis tipikusan az idelaliszib terápia első két hetében jelenik meg, és gyakran a lymphadenopathia csökkenésével jár. Ez a megfigyelt lymphocytosis egy farmakodinámiás hatás, és egyéb klinikai eredmények hiányában nem szabad progresszív betegségnek tekinteni.

Klinikai hatásosság krónikus lymphocytás leukaemiában

Idelaliszib rituximabbal kombinációban alkalmazva

A 312-0116. számú vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amelyet 220, korábban már kezelt CLL-ben szenvedő beteg bevonásával végeztek, akik kezelést igényeltek, de citotoxikus kemoterápiára nem voltak alkalmasnak tekinthetők. A betegeket 1:1 arányban randomizálták naponta kétszeri orális placebóval vagy naponta kétszer 150 mg idelaliszibbel kombinációban alkalmazott 8 ciklus rituximab-terápiára (az első ciklus során 375 mg/m² testfelület adagban, a további ciklusok során 500 mg/m² testfelület adagban), melyet a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitásig folytattak.

A medián életkor 71 év volt (tartomány: 47-92), a vizsgálati alanyok 78,2%-a volt 65 év feletti; 65,5%-uk volt férfi és 90,0%-uk volt fehérbőrű; 64,1%-uk volt Rai III. vagy IV. stádiumban és 55,9%-uk Binet C stádiumban. A legtöbb betegnél hátrányos citogenetikai prognosztikai faktorok álltak fenn: a betegek 43,2%-ánál állt fenn 17p kromoszóma deléció és/vagy *tumor protein 53 (TP53)* mutáció, és 83,6%-uknál nem volt mutáció az immunglobulin nehézlánc variábilis régióját (*IGVH*) kódoló génekben. A CLL diagnózisától a randomizációig eltelt medián időtartam 8,5 év volt. A vizsgálati alanyok medián kumulatív betegségértékelő skálán (*Cumulative Illness Rating Scale – CIRS*) elért pontszáma 8 pont volt. A korábbi terápia medián száma 3,0 volt. Csaknem az összes beteg (95,9%) kapott korábban anti-CD20-monoklonális antitesteket. Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (*progression free survival – PFS*) volt. A hatásossági eredmények a 3. és 4. táblázatban kerültek összefoglalásra. A PFS Kaplan-Meier-görbét az 1. ábra tartalmazza.

Az idelaliszib + rituximab kezelés a placebo + rituximabbal összehasonlítva statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulást eredményezett a fizikális, szociális és funkcionális jólétben, éppúgy mint az onkológiai kezelés funkcionális értékelésének leukaemia-specifikus alsó kategóriájában (*Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia [FACT-LEU]*), valamint statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulást eredményezett az *EuroQoL Five-Dimensions (EQ-5D)* életminőség kérdőívvel mért szorongásban, depresszióban és általános tevékenységekben.

3. táblázat: A 312-0116. számú vizsgálatból származó hatásossági eredmények

	Idelaliszib + R N = 110	R + placebo N = 110
PFS Medián (hónap) (95%-os CI)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
Relatív házárd (95%-os CI)	0,15 (0,09; 0,24)	
P-érték	< 0,0001	
ORR* n (%) (95%-os CI)	92 (83,6%) (75,4; 90,0)	17 (15,5%) (9,3; 23,6)
Esélyhányados (95%-os CI)	27,76 (13,40; 57,49)	
P-érték	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95%-os CI)	102/106 (96,2%) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7%) (2,7; 13,4)
Esélyhányados (95%-os CI)	225,83 (65,56; 777,94)	
P-érték	< 0,0001	
OS[^] Medián (hónap) (95%-os CI)	NR (NR; NR)	20,8 (14,8; NR)
Relatív házárd (95%-os CI)	0,34 (0,19; 0,60)	
P-érték	0,0001	

CI: konfidencia-intervallum; R: rituximab; n: a terápia választ mutató vizsgálati alanyok száma, N: a vizsgálati alanyok csoportonkénti száma; NR: nem érték el. A PFS, összesített válaszarány (ORR) és nyirokcsomó válaszarány (LNR) elemzése a független értékelő bizottság (IRC) értékelésén alapult.

* Összesített válaszarány (ORR), amely definíció szerint azon betegek arányát jelenti, akik komplett remissziót (CR) vagy részleges remissziót (PR) értek el a *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* 2013-as válaszkritériumai és a Cheson-féle kritériumok (2012) alapján.

** Az LNR definíció szerint azon vizsgálati alanyok arányát jelenti, akik legalább 50%-os csökkenést értek el az index léziók egymásra merőleges maximális átmérői szorzatainak összegében. Ebbe az elemzésbe csak azok a vizsgálati alanyok kerültek bevonásra, akik kiindulási méréssel és legalább 1 értékelhető, a vizsgálat megkezdése utáni méréssel egyaránt rendelkeztek.

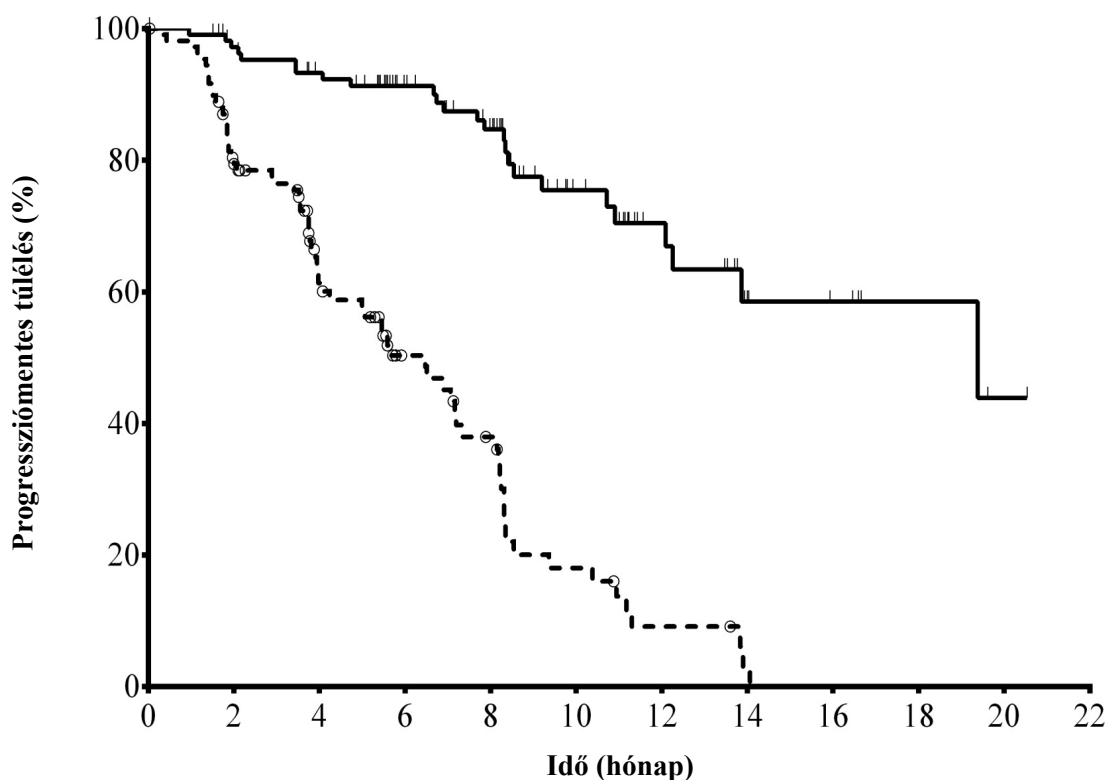
^ Az ösztülélés (OS) elemzés tartalmazza azoknak a vizsgálati alanyoknak az adatait, akik a 312-0116. számú vizsgálat során placebót + R-t, majd egy meghosszabbított vizsgálat során idelaliszibet kaptak, a kezelésbe való bevonás (intent-to-treat) elemzése alapján.

4. táblázat: A 312-0116. számú vizsgálat előre meghatározott alcsoportjaiban kapott PFS és válaszarányok összefoglalása

	Idelaliszib + R	Placebo + R
17p deléció/TP53 mutáció	N = 46	N = 49
PFS medián (hónap) (95%-os CI)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95%-os CI)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
Nem mutálódott IGHV	N = 91	N = 93
PFS medián (hónap) (95%-os CI)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95%-os CI)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1% (8,5; 24,0)
≥ 65 éves életkor	N = 89	N = 83
PFS medián (hónap) (95%-os CI)	19,4 (12,3; NR)	5,5 (4,0; 7,3)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95%-os CI)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

CI: konfidencia-intervallum; R: rituximab; N: a vizsgálati alanyok csoportonkénti száma, NR: nem érték el

1. ábra: A PFS Kaplan-Meier-görbéje a 312-0116. számú vizsgálatból (kezelésbe bevont populáció)



Kockázatnak kitett N (esemény)

Idelaliszib + 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)

Folytonos vonal: idelaliszib + R (N = 110), szaggatott vonal: placebo + R (N = 110)

R: rituximab; N: a vizsgálati alanyok csoportonkénti száma

A PFS elemzése egy független értékelő bizottság (IRC) értékelésén alapult. A placebo + R csoportban lévő vizsgálati alanyok vonatkozásában az összefoglalás magába foglalja az egyik meghosszabbított vizsgálat során, az első adag idelaliszib alkalmazásáig összegyűjtött adatokat.

A 101-08/99. számú vizsgálatba 64, korábban nem kezelt CLL-ben szenvedő vizsgálati alanyt vontak be, köztük 5 kis lymphocytás lymphomában (SLL) szenvedő beteget. A vizsgálati alanyok naponta kétszer 150 mg idelaliszibet és hetente 375 mg/m² testfelület rituximabot kaptak 8 dózis eléréséig. Az ORR 96,9% volt 12 CR-rel (18,8%) és 50 PR-rel (78,1%), beleértve 3 CR-t és 6 PR-t a 17p delécióval és/vagy TP53 mutációval rendelkező vizsgálati alanyok esetében és 2 CR-t és 34 PR-t nem mutált IGHV-t hordozó vizsgálati alanyok esetében. A terápiás válasz medián időtartamát (DOR) nem sikerült elérni.

Idelaliszib ofatumumabbal kombinációban alkalmazva

A 312-0119. számú vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus, párhuzamos csoportos vizsgálat volt, amelyet 261, korábban már kezelt CLL-ben szenvedő beteg bevonásával végeztek, akiknél mérhető lymphadenopathia állt fenn, kezelést igényeltek, és a legutóbbi terápiájuk befejezése óta a CLL 24 hónapon belüli progresszióját tapasztalták. A vizsgálati alanyokat 2:1 arányban randomizálták naponta kétszer 150 mg idelaliszibbel kombinációban alkalmazott 12 ofatumumab-infúzió 24 héten át történő alkalmazására vagy csak 12 ofatumumab infúzió 24 héten át történő alkalmazására. Az első ofatumumab-infúziót 300 mg-os adagban alkalmazták, majd az idelaliszib + ofatumumab-csoportban 1000 mg-os adaggal, a csak ofatumumabbal kezelt csoportban pedig 2000 mg-os adaggal folytatták az alkalmazást, heti 7 adaggal, majd 4 hetente 4 adaggal. Az idelaliszib szedését a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitásig folytatták.

A medián életkor 68 év volt (tartomány: 61-74), a vizsgálati alanyok 64,0%-a volt 65 év feletti; 71,3%-uk volt férfi és 84,3%-uk volt fehérbőrű; 63,6%-uk volt Rai III. vagy IV. stádiumban és 58,2%-uk Binet C stádiumban. A legtöbb betegnél hátrányos citogenetikai prognosztikai faktorok álltak fenn: a betegek 39,5%-ánál állt fenn 17p kromoszóma deléció és/vagy TP53 mutáció, és 78,5%-uknál nem volt mutáció az IGVH-t kódoló génekben. A diagnózistól a randomizációig eltelt medián időtartam 7,7 év volt. A vizsgálati alanyok medián CIRS pontszáma 4 volt. A korábbi terápiák medián száma 3,0 volt. Az elsődleges végpont a PFS volt. A hatásossági eredmények az 5. és 6. táblázatban kerültek összefoglalásra. A PFS Kaplan-Meier-görbéjét a 2. ábra tartalmazza.

5. táblázat: A 312-0119. számú vizsgálatból származó hatásossági eredmények

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

CI: konfidencia-intervallum; O: ofatumumab; n: a terápiás választ mutató vizsgálati alanyok száma, N: a vizsgálati alanyok csoportonkénti száma; NR: nem érték el. A PFS, összesített válaszarány (ORR) és nyirokcsomó válaszarány (LNR) elemzése a független értékelő bizottság (IRC) értékelésén alapult.

* Összesített válaszarány (ORR), amely definíció szerint azon betegek arányát jelenti, akik komplett remissziót (CR) vagy részleges remissziót (PR) értek el, és a terápiás válaszuk legalább 8 héten át fennmaradt.

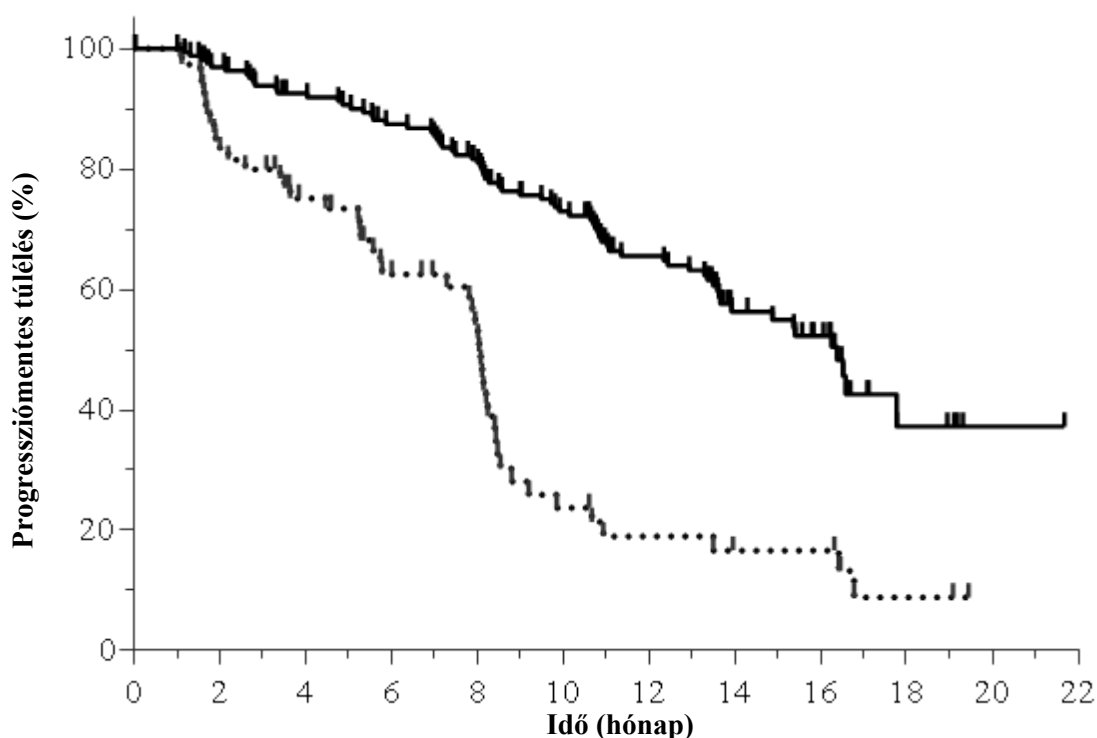
** Az LNR definíció szerint azon vizsgálati alanyok arányát jelenti, akik legalább 50%-os csökkenést értek el az index léziók egymásra merőleges maximális átmérői szorzatainak összegében. Ebbe az elemzésbe csak azok a vizsgálati alanyok kerültek bevonásra, akik kiindulási méréssel és legalább 1 értékelhető, a vizsgálat megkezdése utáni méréssel egyaránt rendelkeztek.

6. táblázat: A 312-0119. számú vizsgálat előre meghatározott alcsoportjaiban kapott PFS és válaszarányok összefoglalása

	Idelaliszib + O	Ofatumumab
17p deléció/TP53 mutáció	N = 70	N = 33
PFS medián (hónap) (95%-os CI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95%-os CI)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
Nem mutálódott IGHV	N = 137	N = 68
PFS medián (hónap) (95%-os CI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95%-os CI)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
≥ 65 éves életkor	N = 107	N = 60
PFS medián (hónap) (95%-os CI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95%-os CI)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

CI: konfidencia-intervallum; O: ofatumumab; N: a vizsgálati alanyok csoportonkénti száma.

2. ábra: A PFS Kaplan-Meier-görbéje a 312-0119. számú vizsgálatból (kezelésbe bevont populáció)



Kockázatnak kitett N (esemény)

Idelaliszib + 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)

Folytonos vonal: idelaliszib + O (N = 174), szaggatott vonal: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: a vizsgálati alanyok csoportonkénti száma

Klinikai hatásosság follicularis lymphomában

Az idelaliszib biztonságosságát és hatásosságát egy egykarú, multicentrumos klinikai vizsgálatban értékelték, amelyet 125, indolens B-sejtes non-Hodgkin lymphomában (iNHL, ebből: FL, n = 72; SLL, n = 28; lymphoplasmacytás lymphoma/Waldenström-macroglobulinaemia [LPL/WM], n = 10; és marginális zóna lymphoma [MZL], n = 15). Valamennyi vizsgálati alany refrakter volt a rituximabbal szemben, és 125 vizsgálati alany közül 124 refrakter volt legalább egy alkilálószerrel szemben.

Száztizenkettő vizsgálati alany (89,6%) volt refrakter a vizsgálatba való belépése előtt utoljára kapott kezelési protokollal szemben.

A 125 bevont vizsgálati alany közül 80 (64%) volt férfi, a medián életkor 64 év volt (tartomány: 33-87), és 110 (89%) volt fehérbőrű. A vizsgálati alanyok naponta kétszer 150 mg idelaliszibet kaptak szájon át, amíg a betegség progresszióját, illetve elfogadhatatlan toxicitást nem igazoltak.

Az elsődleges végpont az ORR volt, amely definíció szerint azoknak a vizsgálati alanyoknak az arányát jelenti, akik CR-t vagy PR-t értek el (a malignus lymphomára vonatkozó módosított válaszkritériumok – *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [Cheson] alapján), illetve Waldenström-macroglobulinaemiában szenvedő vizsgálati alanyok esetében pedig minor választ (*minor response* - MR) (a Waldenström-macroglobulinaemiára vonatkozó válaszkritériumok – *Response Assessment for Waldenström macroglobulinaemia* [Owen] alapján). A DOR – melynek meghatározása az első dokumentált választól (CR, PR vagy MR) a betegség első dokumentált progressziójáig vagy a bármilyen okból bekövetkező elhalálozásig eltelt idő – másodlagos végpont volt. A hatásossági eredmények összefoglalása a 7. táblázatban található.

7. táblázat: A hatásosság összefoglalása a 101-09-es vizsgálatban (IRC általi értékelés)

Jellemző	Teljes iNHL-csoport (N = 125) n (%)	FL-alcsoport (N = 72) n (%)
ORR*	72 (57,6%)	40 (55,6%)
95%-os CI	48,4-66,4	43,4 – 67,3
Válasz típusa*†		
CR	13 (10,4%)	12 (16,7%)
PR	58 (46,4%)	28 (38,9%)
DOR (hónap) medián (95%-os CI)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
PFS (hónap) medián (95%-os CI)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
OS (hónap) medián (95%-os CI)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NR)

CI: konfidencia-intervallum; n: a terápiás választ mutató vizsgálati alanyok száma

NR: nincs elérve

* Független értékelő bizottság által meghatározott terápiás válasz, ahol ORR = komplett remisszió (CR) + részleges remisszió (PR) + minor válasz (MR) WM-alanyoknál

† A teljes iNHL-csoportban 1 alany (0,6%) WM-mel a legjobb teljes MR-választ adta

A medián DOR az összes vizsgálati alanyra vonatkozóan 12,5 hónap volt (12,5 hónap SLL-es vizsgálati alanyoknál, 11,8 hónap az FL-, 20,4 hónap az LPL/WM- és 18,4 hónap az MZL-vizsgálati alanyoknál). A 122 vizsgálati alany közül, akiknek a vizsgálat megkezdésekor és az után egyaránt mérhető nyirokcsomóik voltak, 71 vizsgálati alanynál (58,2%) lehetett legalább 50%-os csökkenést elérni az index lézió átmérőinek kiindulási szorzatösszegében (SPD). A terápiás választ nem mutató 53 vizsgálati alany közül 41 (32,8%) stabil betegséget mutatott, 10-nek (8,0%) volt progresszív betegsége, és 2 (1,6%) nem volt kiértékelhető. A medián OS, mind a 125 vizsgálati alany hosszú távú követési adataira vonatkozóan, 48,6 hónap volt. A medián OS, az összes FL-alany hosszú távú követési adataira vonatkozóan, 61,2 hónap volt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén mindegyik korosztálynál felmentést ad az idelaliszib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően érett B-sejtes neoplasmák kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az idelaliszib egyszeri adagjának orális alkalmazását követően 2-4 óra elteltével figyelték meg a plazma csúcskoncentrációját, ha étellel, és 0,5-1,5 óra elteltével, ha éhgyomorra vették be.

Az idelaliszib naponta kétszer 150 mg-os adagban történő alkalmazását követő dinamikus egyensúlyi állapotban az idelaliszib esetében az átlagos (tartomány) C_{max} 1953 (272; 3905) ng/ml, az AUC pedig 10 439 (2349; 29 315) ng•h/ml volt, míg a GS-563117 esetében az átlagos (tartomány) C_{max} 4039 (669; 10 897) ng/ml, az AUC pedig 39 744 (6002; 119 770) ng•h/ml volt. A plazmában az idelaliszib-expozíció (C_{max} és AUC) 50 mg és 100 mg között megközelítőleg dózisarányos, 100 mg felett pedig kevesebb, mint a dózisarányos érték.

Étkezés hatása

Az idelaliszib korai kapszula gyógyszerformájának éhgyomorra történő alkalmazásához képest magas zsírtartalmú étellel történő alkalmazása a C_{max} -értékben nem eredményezett változást, az átlagos AUC_{inf} -értékben pedig 36%-os növekedést idézett elő. Az idelaliszib étkezéstől függetlenül alkalmazható.

Eloszlás

Az idelaliszib a klinikailag megfigyelt koncentrációk mellett 93-94%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez. Az átlagos vér-plazma koncentráció arány körülbelül 0,5 volt. Az idelaliszib látszólagos eloszlási térfogata (átlag) körülbelül 96 l volt.

Biotranszformáció

Az idelaliszib elsősorban az aldehid-oxidáz által, valamint kisebb mértékben a CYP3A és az UGT1A4 által metabolizálódik. Az elsődleges és egyetlen keringő metabolit, a GS-563117, inaktív a PI3Kδ-val szemben.

Elimináció

150 mg idelaliszib napi kétszeri, orális alkalmazását követően az idelaliszib terminális eliminációs felezési ideje 8,2 (tartomány: 1,9; 37,2) óra volt, az idelaliszib látszólagos clearance-e pedig 14,9 (tartomány: 5,1; 63,8) l/h. [¹⁴C]-jelölt idelaliszib 150 mg-os egyszeri orális dózisának beadását követően a vegyületnek körülbelül 78%-a választódott ki a széklettel, és 15%-a a vizelettel. A változatlan formában lévő idelaliszib a vizeletből 48 órán át visszanyert teljes radioaktivitás 23%-át, míg a székletből 144 órán át visszanyert teljes radioaktivitás 12%-át tette ki.

In vitro interakciós adatok

Az *in vitro* adatok azt jelezték, hogy az idelaliszib nem inhibitora a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A vagy az UGT1A1 metabolizáló enzimeknek, sem az OAT1, OAT3, illetve OCT2 transzportereknek.

A GS-563117 nem inhibitora a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy az UGT1A1 metabolizáló enzimeknek, sem a P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, illetve az OCT2 transzportereknek.

Különleges betegcsoportok

Nem és rassz

Populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatták, hogy a nemnek és a rassznak nincs klinikailag jelentős hatása az idelaliszib-, illetve a GS-563117-expozícióra.

Idősek

Populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatták, hogy az életkornak nincs klinikailag jelentős hatása az idelaliszib-, illetve a GS-563117-expozícióra, beleértve az időskorú (65 éves és idősebb) vizsgálati személyek expozícióját is a fiatalabbakéhoz képest.

Vesekárosodás

Az idelaliszib farmakokinetikájának és biztonságosságának értékelésére végeztek egy vizsgálatot egészséges egyének és súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyok (becsült CrCl: 15-29 ml/perc) bevonásával. Súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál 150 mg-os egyszeri dózis beadása után nem volt megfigyelhető klinikailag jelentős változás az idelaliszib- vagy a GS-563117-expozícióban egészséges egyénekhez képest.

Májkárosodás

Az idelaliszib farmakokinetikájának és biztonságosságának értékelésére végeztek egy vizsgálatot egészséges egyének és közepes fokú (Child-Pugh B stádium) vagy súlyos fokú (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyok bevonásával. Közepes vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél 150 mg-os egyszeri dózis beadása után az idelaliszib AUC-értéke (összes, vagyis kötött és nem kötött együtt) körülbelül 60%-kal volt magasabb a megfelelően kontrollálhatóhoz képest. Az idelaliszib AUC-értéke (nem kötött), a fehérjekötődésben tapasztalt különbségek figyelembe vétele után, körülbelül 80%-kal (1,8-szer) volt magasabb a közepes fokú és körülbelül 152%-kal (2,5-szer) a súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a kontroll párhoz képest.

Gyermekek és serdülők

Az idelaliszib farmakokinetikáját gyermekeknél és serdülőknél nem határozták meg (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt dózistoxicitás

Az idelaliszib lymphoid depléciót idézett előt a lépben, a thymusban, a nyirokcsomókban, valamint a bél-asszociált lymphoid szövetben. Általában véve a B-lymphocytá független területek érintettsége fokozottabb volt, mint a T-lymphocytá független területeké. Patkányban az idelaliszib gátolni képes a T-lymphocytá független antitestválaszt. Az idelaliszib nem gátolta azonban a gazdaszervezet *Staphylococcus aureus*-szal szembeni normál válaszát, és nem súlyosbította a ciklofoszfamid mieloszuppresszív hatását. Az idelaliszib vélhetően nem rendelkezik széles spektrumú immunszuppresszív aktivitással.

Az idelaliszib patkányoknál és kutyáknál egyaránt előidézett gyulladásos elváltozásokat. Patkányokkal és kutyákkal végzett, legfeljebb 4 évig tartó vizsgálatok során májnekrosist figyeltek meg patkányoknál az AUC alapján a humán expozíció 7-szeresének, illetve kutyáknál a 5-szörösének megfelelő expozíció mellett. A szérum transzaminázszintek emelkedése kutyáknál korrelált a májnekrosissal, patkányoknál azonban nem figyeltek meg. Patkányoknál, illetve kutyáknál nem figyeltek meg májkárosodást vagy a transzaminázszintek krónikus emelkedettségét 13 hetes és hosszabb időtartamú vizsgálatok során.

Genotoxicitás

Az idelaliszib a mikrobiális mutagenitási (Ames-) teszt során nem idézett elő mutációkat, a humán perifériás vérből nyert lymphocytákkal végzett *in vitro* kromoszómaaberrációs tesztben nem bizonyult klasztogénnek, valamint az *in vivo* patkány mikronukleusz vizsgálatban nem volt genotoxikus hatású.

Karcinogenitás

Az idelaliszib karcinogenitási potenciálját egy transzgénikus RasH2 egereken végzett 26 hetes, illetve egy patkányokon végzett 2 éves vizsgálatban értékelték. Az idelaliszib nem bizonyult karcinogénnek a malignus hematológiai betegségben szenvedő betegeknél alkalmazott napi kétszeri 150 mg-os adag expozíciójához képest 1,4-szeres, illetve 7,9-szeres expozíciónál egerekben (hím/nőstény). Hím patkányoknál a hasnyálmirigy szigetsejt-tumorainak dóziszfüggő emelkedését figyelték meg alacsony előfordulási gyakorisággal a javallott adag humán expozíciójához képest 0,4-szeres expozíciónál; hasonló eredményt nem tapasztaltak nőstény patkányoknál 0,62-szeres expozíciónál.

Reproduktív és fejlődési toxicitás

Egy patkányoknál végzett embriofötális fejlődési vizsgálat során a beágyazódást követő vetélések számának emelkedését, malformációkat, (a caudalis csigolyák hiányát, és bizonyos esetekben sacralis

csigolyák hiányát is), a skeletalis elváltozásokat, valamint alacsonyabb magzati testtömeget figyeltek meg. Malformációkat az AUC alapján a humán expozíció legalább 12-szeresének megfelelő expozíciók mellett figyeltek meg. Az embriofötális fejlődésre gyakorolt hatásokat más fajnál nem vizsgálták.

Kutyáknál és patkányoknál végzett, 2-13 hetes ismételt dózis alkalmazásával végzett vizsgálatok során a herében a herecsatornácskák degenerációját észlelték, 26 hetes és hosszabb időtartamú vizsgálatok során azonban nem figyeltek ezt meg. Egy hím patkányoknál végzett termékenységi vizsgálat során csökkenést figyeltek meg a mellékherék és a herék tömegében, de nem mutatkozott káros hatás a párázasi és a termékenységi paraméterekben, valamint nem észleltek degenerációt vagy a spermatogenesis csökkenését. Nőstény patkányok termékenységére gyakorolt hatást nem észleltek.

Fototoxicitás

Az *in vitro* vizsgálat során az embrionális BALB/c 3T3 eger fibroblaszt sejtvonalra gyakorolt lehetséges fototoxicitás kiértékelése az idelaliszib esetében nem volt meggyőző a citotoxikus hatás miatt. A fő metabolit, a GS-563117, növelheti a fototoxicitást, ha a sejtek egyidejűleg UVA-fénynek vannak kitéve. Potenciálisan fennáll annak a kockázata, hogy az idelaliszib fő metabolitja, a GS-563117 révén fotoszenzitivitást okozhat a kezelt betegeknél.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Hidroxi-propilcellulóz (E463)
Kroszkarmellóz-nátrium
Karboximetil-keményítő-nátrium
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Polivinil-alkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1521)
Titán-dioxid (E171)
Talkum (E553B)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

60 db filmtablettát és egy poliészter tekercset tartalmazó, nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült tartály, amely polipropilén gyermekbiztonsági zárást biztosító kupakkal van ellátva.

Dobozonként 1 db tartályt tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/938/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. szeptember 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. április 30.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 8 hónapon belül köteles benyújtani. Ezt követően a MAH a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A DOBOZ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zydelig 100 mg filmtabletta
idelaliszib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg idelaliszib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sunset yellow FCF-t (E110) tartalmaz, további tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/938/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Zydelig 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zydelig 100 mg filmtabletta
idelaliszib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg idelaliszib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sunset yellow FCF-t (E110) tartalmaz, további tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/938/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A DOBOZ CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zydelig 150 mg filmtabletta
idelaliszib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg idelaliszib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta
60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/938/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Zydelig 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zydelig 150 mg filmtabletta
idelaliszib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg idelaliszib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta
60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/938/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Zydelig 100 mg filmtabletta idelaliszib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zydelig és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zydelig szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zydelig-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zydelig-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zydelig és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zydelig egy rákgyógyszer, amely az idelaliszib nevű hatóanyagot tartalmazza. Hatását egy enzim működésének gátlásával fejtí ki, ami a fehérvérsejtek egyik típusa, az úgynevezett limfociták szaporodásában és túlélésében játszik szerepet. Mivel ez az enzim működése bizonyos rákos fehérvérsejtekben fokozott, ennek gátlásával a Zydelig elpusztítja és csökkenti a rákos sejtek számát.

A Zydelig két különböző rákos megbetegedés kezelésére alkalmazható felnőtteknél:

Krónikus limfocitás leukémia

A *krónikus limfocitás leukémia* (CLL) a fehérvérsejtek egyik típusának, az úgynevezett B-limfocitáknak a rákos megbetegedése. Ebben a betegségben a limfociták túl gyorsan szaporodnak, és túl hosszú ideig maradnak életben, ami azt eredményezi, hogy túl sok kering belőlük a vérben.

CLL-ben a Zydelig-kezelést egy másik gyógyszerrel (rituxumabbal) kombinációban alkalmazzák olyan betegeknél, akiknél bizonyos nagy kockázatot jelentő tényezők állnak fenn, vagy olyan betegeknél, akiknél a rák legalább egy korábbi kezelést követően kiújult.

Folikuláris limfóma

A *follikuláris limfóma* (FL) a fehérvérsejtek egyik típusának, az úgynevezett B-limfocitáknak a rákos megbetegedése. Follikuláris limfómában a B-limfociták túl gyorsan szaporodnak, és túl hosszú ideig maradnak életben, ami azt eredményezi, hogy túl sok van belőlük a nyirokcsomókban. FL-ben a Zydelig-et önmagában alkalmazzák olyan betegeknél, akiknél a rák két előző rákkezelésre nem reagált.

2. Tudnivalók a Zydelig szedése előtt

Ne szedje a Zydelig-et

- ha **allergiás** az idelaliszibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
→ **Beszéljen kezelőorvosával**, ha ez igaz Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zydelig szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha májbetegsége van,
- ha bármilyen egyéb kórállapot vagy betegség áll fenn Önnél (különösen fertőzés vagy láz).

A Zydelig-et szedő betegeknél súlyos és halálos kimenetelű fertőzések léptek fel. A Zydelig szedése alatt Önnek szednie kell egy további, a kezelőorvosa által rendelt gyógyszert egy bizonyos típusú fertőzés megelőzésére. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a fertőzésre utaló bizonyítékok meglétét. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha megbetegszik (különösen, ha láz, köhögés vagy nehézlégzés lép fel), miközben a Zydelig-et szedi.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy valaki Önnél emlékezetkiesést, gondolkodási zavart, járási nehézséget vagy látásvesztést tapasztal – ezek egy nagyon ritka, de súlyos agyi fertőzés következményei lehetnek, amely halálos kimenetelű lehet (progresszív multifokális leukoencefalopátia vagy PML).

A Zydelig-kezelés előtt és alatt **rendszeresen vérvizsgálatokra lesz szükség**. Ezekkel azt ellenőrzik, hogy nem áll fenn Önnél fertőzés, a mája megfelelően működik, és a vérképe normális. Szükség esetén kezelőorvosa úgy dönthet, hogy leállítja a kezelést egy időre, hogy az Ön májműködése rendeződhessen, mielőtt azonos vagy csökkentett adaggal újratekdené a kezelést. Kezelőorvosa úgy is dönthet, hogy végleg leállítja Önnél a Zydelig-kezelést.

A Zydelig súlyos hasmenést okozhat. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a hasmenés első jeleit észleli.

A Zydelig tüdőgyulladást okozhat. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha köhögni kezd vagy köhögése rosszabbodik,
- ha légszomja vagy nehézlégzése van.

A bőr súlyos, felhólyagosodással járó kórállapotait – beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát, a toxikus epidermális nekrolízist, valamint az eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS-t) – jelentették az idelaliszib-kezeléssel összefüggésben. Hagyja abba az idelaliszib alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a 4. pontban leírt tünetek bármelyikét észleli.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha bőre kipirosodik és felhólyagosodik;
- ha a szája, torka, orra, nemi szerve és/vagy szeme nyálkahártyája duzzadtá válik, és hólyagok alakulnak ki rajta.

A kezelés első néhány hetében a laboratóriumi vizsgálatok a fehérvérsejtek („limfociták”) számának a növekedését mutathatják az Ön vérében. Erre számítani lehet, és néhány hónapig tarthat. Ez általában nem jelenti azt, hogy vérrákja rosszabbodik. A Zydelig-kezelés előtt és közben kezelőorvosa ellenőrizni fogja a vérképét, és ritka esetekben előfordulhat, hogy másik gyógyszert kell adni Önnek. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy mit jelentenek a vizsgálati eredményei.

Gyermekek és serdülők

Ne adja a Zydelig-et 18 év alatti gyermekeknek és serdülőknek, mivel azt ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Zydelig

A Zydelig nem alkalmazható együtt semmilyen más gyógyszerrel, kivéve, ha kezelőorvosa mondta Önnek, hogy az együttes alkalmazás biztonságos.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez rendkívül fontos, mert több gyógyszer egyidejű alkalmazása esetén felerősödhet vagy gyengülhet a hatásuk.

A Zydelig bizonyos gyógyszerekkel együtt történő szedése esetén előfordulhat, hogy a gyógyszerek nem hatnak majd megfelelően, illetve súlyosbodhatnak az esetleges mellékhatások. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben a következők bármelyikét szedi:

- **alfuzozin**, amely prosztatata-megnagyobbodás kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **dabigatrán, warfarin**, amelyek vérhígításra alkalmazott gyógyszerek,
- **amiodaron, bepridil, dizopiramid, lidokain, kinidin**, amelyek szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszerek,
- **dihidro-ergotamin, ergometrin, ergotamin**, amelyek migrénes fejfájás kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **ciszaprid**, amely bizonyos gyomorproblémák enyhítésére szolgáló gyógyszer,
- **pimozid**, amely kóros gondolatok és érzések kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **midazolám, triazolám**, amelyek szájon át bevéve az elalvásba és/vagy a szorongás enyhítésében segítenek
- **kvetiapin**, amely skizofrénia, bipoláris betegség és súlyos depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin**, amelyek magas vérnyomás és szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszerek,
- **bozentán**, amely a tüdőartériákban uralkodó magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- **szildenafil, tadalafil**, amelyek merevedési zavarok és nehézlégzéssel járó tüdőbetegség, a tüdőartériákban uralkodó magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **budezonid, flutikazon**, amelyek szénanátha és asztma kezelésére szolgáló gyógyszerek, valamint **szalmeterol**, amely asztma kezelésére szolgál,
- **rifabutin**, amely bakteriális fertőzések – beleértve a tuberkulózist is – kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **itrakonazol, ketokonazol, poszakonazol, vorikonazol**, amelyek gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **boceprevir, telaprevir**, amelyek hepatitisz C kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **karbamazepin, S-mefenitoin, fenitoin**, amelyek görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszerek,
- **rifampicin**, amely tuberkulózis, valamint egyéb fertőzések megelőzésére és kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)**, amely depresszió és szorongás kezelésére szolgáló gyógynövénykészítmény,
- **alfentanil, fentanil, metadon, buprenorfin/naloxon**, amelyek fájdalomcsillapításra szolgáló gyógyszerek,
- **ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz**, amelyek szervátültetés után a szervezet immunválaszának szabályozására szolgáló gyógyszerek,
- **kolchicin**, amely köszvény kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **trazodon**, amely depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **buszpiron, klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepám, zolpidem**, amelyek idegrendszeri problémák kezelésére szolgáló gyógyszerek,

- **dazatinib, nilotinib, paklitaxel, vinblasztin, vinkrisztin**, amelyek daganatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **szájon át szedhető vagy beültetett hormonális fogamzásgátlók**, amelyek a terhesség megelőzésére szolgálnak,
- **klaritromicin, telitromicin**, amelyek bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **atorvasztatin, lovasztatin, szimvasztatin**, amelyek a koleszterinszint csökkentésére szolgáló gyógyszerek.

CLL kezelésére a Zydelig felírható más gyógyszerekkel együtt. Nagyon fontos, hogy az ezekhez a gyógyszerekhez mellékelt betegtájékoztatókat is elolvassa.

Ha bármelyik gyógyszeréről kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

- **A Zydelig alkalmazása terhesség alatt nem javallt.** Terhes nők esetében nem állnak rendelkezésre információk ezen gyógyszer biztonságosságáról.
- A Zydelig-kezelés alatt, illetve az utolsó kezelést követő 1 hónapon át **megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia** a teherbeesés elkerülése érdekében.
- **A Zydelig csökkentheti a fogamzásgátló tabletták és a beültetett hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát.** A Zydelig-kezelés alatt, illetve az utolsó kezelést követő 1 hónapon át mechanikus fogamzásgátló módszer, például gumióvszer vagy spirál használata is szükséges.
- **Ha teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.**

A Zydelig szedése alatt nem szabad szoptatnia. Ha jelenleg szoptat, beszéljen kezelőorvosával a Zydelig-kezelés megkezdése előtt. Nem ismert, hogy a Zydelig-ben található hatóanyag kiválasztódik-e az emberi anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Zydelig befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Zydelig sunset yellow FCF-t (E110) tartalmaz

Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben allergiás a sunset yellow FCF-re (E110). A Zydelig sunset yellow FCF-et tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Zydelig-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A készítmény ajánlott adagja 150 mg, szájon át alkalmazva naponta kétszer. Ha bizonyos mellékhatásokat tapasztalt, kezelőorvosa naponta kétszer 100 mg-ra csökkentheti ezt az adagot.

A Zydelig étkezések alkalmával, vagy az étkezések közötti időszakokban is szedhető.

A tablettát egészben nyelje le! A tablettát nem szabad szétrágni vagy összetörni. Szóljon kezelőorvosának, amennyiben problémát jelent Önnek a tablettá lenyelése.

Ha az előírtnál több Zydelig-et vett be

Amennyiben az ajánlott adagnál véletlenül több Zydelig-et vesz be, megnőhet annak kockázata, hogy Önnél a gyógyszer mellékhatásokat okoz (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*).

Azonnal forduljon tanácsért kezelőorvosához, illetve a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához. A tartályt és ezt a betegtájékoztatót tartsa magánál, hogy könnyen el tudja mondani, mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Zydelig-et

Ügyeljen rá, hogy ne hagyjon ki egy adagot sem a Zydelig-ből. Ha kihagyott egy adagot, és még nem telt el 6 óra azóta, hogy be kellett volna vennie, akkor azonnal vegye be a kihagyott adagot. A következő adagot a szokásos időben vegye be. Ha kihagyott egy adagot, és már több mint 6 óra eltelt azóta, hogy be kellett volna vennie, akkor várjon, majd a szokásos időben vegye be a következő adagot.

Ne hagyja abba idő előtt a Zydelig szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg kezelőorvosa erre nem utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek.

HAGYJA ABBA a Zydelig szedését, és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a következők bármelyikét észleli:

- vöröses foltok a törzsön; a bőr színét érintő kisméretű, körülírt elváltozások, gyakran hólyaggal a közepükön; bőrhámlás; fekélyek a szájbán, a torokban, az orrban, a nemi szerveken vagy a szemekben. Ezeket a súlyos bőrkiütéseket láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis).
- kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma).

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások

(10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- Hasmenés/vastagbélgyulladás,
- kiütés,
- a fehérvérsejtszám megváltozása,
- fertőzések,
- láz.

Vérvizsgálatok kimutathatják még:

- májenzimek megemelkedett szintje a vérben

Gyakori mellékhatások

(10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- tüdőgyulladás.
- májkárosodás

A vérvizsgálati eredmények továbbá az alábbiakat is jelezhetik:

- a zsírok emelkedett vérszintje.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zydelig-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zydelig?

- **A készítmény hatóanyaga** az idelaliszib. 100 mg idelaliszibet tartalmaz filmtablettánként.

- **Egyéb összetevők:**

Tablettamag:

Mikrokristályos cellulóz, hidroxipropilcellulóz (E463), kroszkarmellóz-nátrium, karboximetil-keményítő-nátrium, magnézium-sztearát.

Filmbevonat:

Polivinil-alkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), titán-dioxid (E171), talkum (E553B), sunset yellow FCF (E110). (Lásd 2. pont, *Tudnivalók a Zydelig szedése előtt*)

Milyen a Zydelig külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A filmtabletta narancssárga, ovális tablettá, egyik oldalán „GSI”, másik oldalán „100” mélynyomású felirattal ellátva.

Az alábbi kiszerezések kaphatók: 1 db, 60 filmtablettát tartalmazó műanyag tartály, dobozban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Zydelig 150 mg filmtabletta idelaliszib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4 pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zydelig és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zydelig szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zydelig-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zydelig-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zydelig és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zydelig egy rákgyógyszer, amely az idelaliszib nevű hatóanyagot tartalmazza. Hatását egy enzim működésének gátlásával fejtí ki, ami a fehérvérsejtek egyik típusa, az úgynevezett limfociták szaporodásában és túlélésében játszik szerepet. Mivel ez az enzim működése bizonyos rákos fehérvérsejtekben fokozott, ennek gátlásával a Zydelig elpusztítja és csökkenti a rákos sejtek számát.

A Zydelig két különböző rákos megbetegedés kezelésére alkalmazható felnőtteknél:

Krónikus limfocitás leukémia

A *krónikus limfocitás leukémia* (CLL) a fehérvérsejtek egyik típusának, az úgynevezett B-limfocitáknak a rákos megbetegedése. Ebben a betegségben a limfociták túl gyorsan szaporodnak, és túl hosszú ideig maradnak életben, ami azt eredményezi, hogy túl sok kering belőlük a vérben.

CLL-ben a Zydelig-kezelést egy másik gyógyszerrel (rituxumabbal) kombinációban alkalmazzák olyan betegeknél, akiknél bizonyos nagy kockázatot jelentő tényezők állnak fenn, vagy olyan betegeknél, akiknél a rák legalább egy korábbi kezelést követően kiújult.

Folikuláris limfóma

A *follikuláris limfóma* (FL) a fehérvérsejtek egyik típusának, az úgynevezett B-limfocitáknak a rákos megbetegedése. Follikuláris limfómában a B-limfociták túl gyorsan szaporodnak, és túl hosszú ideig maradnak életben, ami azt eredményezi, hogy túl sok van belőlük a nyirokcsomókban. FL-ben a Zydelig-et önmagában alkalmazzák olyan betegeknél, akiknél a rák két előző rákkezeltésre nem reagált.

2. Tudnivalók a Zydelig szedése előtt

Ne szedje a Zydelig-et

- ha **allergiás** az idelaliszibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
→ **Beszéljen kezelőorvosával**, ha ez igaz Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zydelig szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha májbetegsége van,
- ha bármilyen egyéb kórállapot vagy betegség áll fenn Önnél (különösen fertőzés vagy láz).

A Zydelig-et szedő betegeknél súlyos és halálos kimenetelű fertőzések léptek fel. A Zydelig szedése alatt Önnek szednie kell egy további, a kezelőorvosa által rendelt gyógyszert egy bizonyos típusú fertőzés megelőzésére. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a fertőzésre utaló bizonyítékok meglétét. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha megbetegszik (különösen, ha láz, köhögés vagy nehézlégzés lép fel), miközben a Zydelig-et szedi.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy valaki Önnél emlékezetkiesést, gondolkodási zavart, járási nehézséget vagy látásvesztést tapasztal – ezek egy nagyon ritka, de súlyos agyi fertőzés következményei lehetnek, amely halálos kimenetelű lehet (progresszív multifokális leukoencefalopátia vagy PML).

A Zydelig-kezelés előtt és alatt **rendszeresen vérvizsgálatokra lesz szükség**. Ezekkel azt ellenőrzik, hogy nem áll fenn Önnél fertőzés, a mája megfelelően működik, és a vérképe normális. Szükség esetén kezelőorvosa úgy dönthet, hogy leállítja a kezelést egy időre, hogy az Ön májműködése rendeződhessen, mielőtt azonos vagy csökkentett adaggal újratekdené a kezelést. Kezelőorvosa úgy is dönthet, hogy végleg leállítja Önnél a Zydelig-kezelést.

A Zydelig súlyos hasmenést okozhat. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a hasmenés első jeleit észleli.

A Zydelig tüdőgyulladást okozhat. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha köhögni kezd vagy köhögése rosszabbodik,
- ha légszomja vagy nehézlégzése van.

A bőr súlyos, felhólyagosodással járó kórállapotait – beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát, a toxikus epidermális nekrolízist, valamint az eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS-t) – jelentették az idelaliszib-kezeléssel összefüggésben. Hagyja abba az idelaliszib alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a 4. pontban leírt tünetek bármelyikét észleli.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha bőre kipirosodik és felhólyagosodik;
- ha a szája, torka, orra, nemi szerve és/vagy szeme nyálkahártyája duzzadtá válik, és hólyagok alakulnak ki rajta.

A kezelés első néhány hetében a laboratóriumi vizsgálatok a fehérvérsejtek („limfociták”) számának a növekedését mutathatják az Ön vérében. Erre számítani lehet, és néhány hónapig tarthat. Ez általában nem jelenti azt, hogy vérrákja rosszabbodik. A Zydelig-kezelés előtt és közben kezelőorvosa ellenőrizni fogja a vérképét, és ritka esetekben előfordulhat, hogy másik gyógyszert kell adni Önnek. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy mit jelentenek a vizsgálati eredményei.

Gyermekek és serdülők

Ne adja a Zydelig-et 18 év alatti gyermekeknek és serdülőknek, mivel azt ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Zydelig

A Zydelig nem alkalmazható együtt semmilyen más gyógyszerrel, kivéve, ha kezelőorvosa mondta Önnek, hogy az együttes alkalmazás biztonságos.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez rendkívül fontos, mert több gyógyszer egyidejű alkalmazása esetén felerősödhet vagy gyengülhet a hatásuk.

A Zydelig bizonyos gyógyszerekkel együtt történő szedése esetén előfordulhat, hogy a gyógyszerek nem hatnak majd megfelelően, illetve súlyosbodhatnak az esetleges mellékhatások. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben a következők bármelyikét szedi:

- **alfuzozin**, amely prosztata-megnagyobbodás kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **dabigatrán, warfarin**, amelyek vérhígításra alkalmazott gyógyszerek,
- **amiodaron, bepridil, dizopiramid, lidokain, kinidin**, amelyek szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszerek,
- **dihidro-ergotamin, ergometrin, ergotamin**, amelyek migrénes fejfájás kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **ciszaprid**, amely bizonyos gyomorproblémák enyhítésére szolgáló gyógyszer,
- **pimozid**, amely kóros gondolatok és érzések kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **midazolám, triazolám**, amelyek szájon át bevéve az elalvásban és/vagy a szorongás enyhítésében segítenek
- **kvetiapin**, amely skizofrénia, bipoláris betegség és súlyos depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin**, amelyek magas vérnyomás és szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszerek,
- **bozentán**, amely a tüdőartériákban uralkodó magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- **szildenafil, tadalafil**, amelyek merevedési zavarok és nehézlégzéssel járó tüdőbetegség, a tüdőartériákban uralkodó magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **budezonid, flutikazon**, amelyek szénanátha és asztma kezelésére szolgáló gyógyszerek, valamint **szalmeterol**, amely asztma kezelésére szolgál,
- **rifabutin**, amely bakteriális fertőzések – beleértve a tuberkulózist is – kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **itrakonazol, ketokonazol, poszakonazol, vorikonazol**, amelyek gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **boceprevir, telaprevir**, amelyek hepatitisz C kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **karbamazepin, S-mefenitoin, fenitoin**, amelyek görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszerek,
- **rifampicin**, amely tuberkulózis, valamint egyéb fertőzések megelőzésére és kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)**, amely depresszió és szorongás kezelésére szolgáló gyógynövénykészítmény,
- **alfentanil, fentanil, metadon, buprenorfin/naloxon**, amelyek fájdalomcsillapításra szolgáló gyógyszerek,
- **ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz**, amelyek szervátültetés után a szervezet immunválaszának szabályozására szolgáló gyógyszerek,
- **kolchicin**, amely köszvény kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **trazodon**, amely depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **buszpiron, klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepám, zolpidem**, amelyek idegrendszeri problémák kezelésére szolgáló gyógyszerek,

- **dazatinib, nilotinib, paklitaxel, vinblasztin, vinkrisztin**, amelyek daganatos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **szájon át szedhető vagy beültetett hormonális fogamzásgátlók**, amelyek a terhesség megelőzésére szolgálnak,
- **klaritromicin, telitromicin**, amelyek bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek,
- **atorvasztatin, lovasztatin, szimvasztatin**, amelyek a koleszterinszint csökkentésére szolgáló gyógyszerek.

CLL kezelésére a Zydelig felírható más gyógyszerekkel együtt. Nagyon fontos, hogy az ezekhez a gyógyszerekhez mellékelt betegtájékoztatókat is elolvassa.

Ha bármelyik gyógyszeréről kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

- **A Zydelig alkalmazása terhesség alatt nem javallt.** Terhes nők esetében nem állnak rendelkezésre információk ezen gyógyszer biztonságosságáról.
- A Zydelig-kezelés alatt, illetve az utolsó kezelést követő 1 hónapon át **megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia** a teherbeesés elkerülése érdekében.
- **A Zydelig csökkentheti a fogamzásgátló tabletták és a beültetett hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát.** A Zydelig-kezelés alatt, illetve az utolsó kezelést követő 1 hónapon át mechanikus fogamzásgátló módszer, például gumióvszer vagy spirál használata is szükséges.
- **Ha teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.**

A Zydelig szedése alatt nem szabad szoptatnia. Ha jelenleg szoptat, beszéljen kezelőorvosával a Zydelig-kezelés megkezdése előtt. Nem ismert, hogy a Zydelig-ben található hatóanyag kiválasztódik-e az emberi anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Zydelig befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell szedni a Zydelig-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A készítmény ajánlott adagja 150 mg, szájon át alkalmazva naponta kétszer. Ha bizonyos mellékhatásokat tapasztalt, kezelőorvosa naponta kétszer 100 mg-ra csökkentheti ezt az adagot.

A Zydelig étkezések alkalmával, vagy az étkezések közötti időszakokban is szedhető.

A tablettát egészben nyelje le! A tablettát nem szabad szétrágni vagy összetörni. Szóljon kezelőorvosának, amennyiben problémát jelent Önnek a tablettá lenyelése.

Ha az előírtnál több Zydelig-et vett be

Amennyiben az ajánlott adagnál véletlenül több Zydelig-et vesz be, megnőhet annak kockázata, hogy Önnél a gyógyszer mellékhatásokat okoz (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*).

Azonnal forduljon tanácsért kezelőorvosához, illetve a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához. A tartályt és ezt a betegtájékoztatót tartsa magánál, hogy könnyen el tudja mondani, mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Zydelig-et

Ügyeljen rá, hogy ne hagyjon ki egy adagot sem a Zydelig-ből. Ha kihagyott egy adagot, és még nem telt el 6 óra azóta, hogy be kellett volna vennie, akkor azonnal vegye be a kihagyott adagot. A következő adagot a szokásos időben vegye be. Ha kihagyott egy adagot, és már több mint 6 óra eltelt azóta, hogy be kellett volna vennie, akkor várjon, majd a szokásos időben vegye be a következő adagot.

Ne hagyja abba idő előtt a Zydelig szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg kezelőorvosa erre nem utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek.

HAGYJA ABBA a Zydelig szedését, és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a következők bármelyikét észleli:

- vörös foltok a törzsön; a bőr színét érintő kisméretű, körülírt elváltozások, gyakran hólyaggal a közepükön; bőrhámlás; fekélyek a szájbán, a torokban, az orrban, a nemi szerveken vagy a szemekben. Ezeket a súlyos bőrkiütéseket láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis).
- kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma).

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások

(10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- Hasmenés/vastagbélgyulladás,
- kiütés,
- a fehérvérsejtszám megváltozása,
- fertőzések,
- láz.

Vérvizsgálatok kimutathatják még:

- májenzimek megemelkedett szintje a vérben

Gyakori mellékhatások

(10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- tüdőgyulladás.
- májkárosodás,

A vérvizsgálati eredmények továbbá az alábbiakat is jelezhetik:

- a zsírok emelkedett vérszintje.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zydelig-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zydelig?

- **A készítmény hatóanyaga** az idelaliszib. 150 mg idelaliszibet tartalmaz filmtablettánként.

- **Egyéb összetevők:**

Tablettamag:

Mikrokristályos cellulóz, hidroxipropilcellulóz (E463), kroszkarmellóz-nátrium, karboximetil-keményítő-nátrium, magnézium-sztearát.

Filmbevonat:

Polivinil-alkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), titán-dioxid (E171), talkum (E553B), vörös vas-oxid (E172).

Milyen a Zydelig külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A filmtabletta rózsaszín, ovális tablettá, egyik oldalán „GSI”, másik oldalán „150” mélynyomású felirattal ellátva.

Az alábbi kiszerezések kaphatók: 1 db, 60 filmtablettát tartalmazó műanyag tartály, dobozban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.