

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Zydelig 100 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg idelaliszib filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok): 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) szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére javallott egy anti-CD20 monoklonális antitesttel (rituximabbal vagy ofatumumabbal) 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

A Zydelig ajánlott adagja 150 mg szájon át alkalmazva, naponta kétszer. A kezelést a betegség progressiójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitásig kell folytatni.

Ha a beteg a szokásos bevételi időponttól számított 6 órán belül elfelejt bevenni egy Zydelig adagot, a betegnek a lehető leghamarabb be kell vennie a kihagyott adagot, és folytassa a szokásos adagolását. Ha a beteg több mint 6 óra elteltével hagyott ki egy adagot, a betegnek nem szabad bevennie a kihagyott adagot, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

### Az adag módosítása

#### *Emelkedett szintű hepaticus transzaminázok*

Az aminoszteráz-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).

<b>ANC: 1000-&lt; 1500/mm<sup>3</sup></b>	<b>ANC: 500-&lt; 1000/mm<sup>3</sup></b>	<b>ANC: &lt; 500/mm<sup>3</sup></b>
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 betegpopulációk

#### *Idős betegek*

Idős betegeknél ( $\geq 65$  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 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 újratekésítésének előnyei meghaladják a kockázatokat, megfontolandó a preemtív 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 kontrasztanyagot MRI-vizsgálat, a cerebrospinalis folyadék (CSF) JC vírus 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 újratekintő 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 esznek.

### 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 budeszid) mellett néhány héten belül elmúltak.

Nagyon korlátozott mennyiségű a tapasztalat azoknak a betegeknél a kezelésében, akik kórelőzményében gyulladásos 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.

### Stevens-Johnson-szindróma és toxicus epidermalis necrolysis

Stevens-Johnson-szindróma (SJS) és toxicus epidermalis necrolysis (TEN) végzetes kimenetelű esetek jelentették az idelaliszib egyéb, ilyen szindrómák előfordulásával járó gyógyszerekkel együtt történő alkalmazása kapcsán. Ha SJS vagy TEN gyanúja áll fenn, az idelaliszib-kezelést azonnal fel kell függeszteni, és a beteget ennek megfelelően kell kezelni.

### 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, pimozyd, 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 azo színezőanyagot tartalmaz, ami 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, ami 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
<b>ALFA-1-ADRENORECEPTOR-ANTAGONISTÁK</b>		
Alfuzozin	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad alfuzozinnal együtt alkalmazni.
<b>FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK</b>		
Fentanil, alfentanil, metadon, buprenorfin/naloxon	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a mellékhatások (például légzésdepresszió, szedáció) gondos ellenőrzése.
<b>ANTIARRITMIÁS SZEREK</b>		
Amiodaron, kinidin	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad amiodaronnal vagy kinidinnel együtt alkalmazni.
Bepridil, dizopiramid, lidokain	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a klinikai ellenőrzés.
<b>ANTINEOPLÁZIÁS SZEREK</b>		
Tirozin-kináz-gátlók, például dazatinib és nilotinib, valamint vinkrisztin és vinblasztin	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott az ezekkel az antineopláziás szerekkel szembeni tolerancia gondos ellenőrzése.
<b>ANTIKOAGULÁNSOK</b>		
Warfarin	Szérumkoncentráció ↑	Együttes alkalmazáskor, valamint az idelaliszibbel végzett kezelés abbahagyásakor ajánlott a nemzetközi normalizált arány (INR) ellenőrzése.
<b>ANTI KONVULZÁNSOK</b>		
Karbamazepin	Szérumkoncentráció ↑	Az antikonvulzív gyógyszer szintjét ellenőrizni kell.
<b>ANTIDEPRESSZÁNSOK</b>		
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
<b>KÖSZVÉNYELLEENES SZEREK</b>		
Kolhicin	Szérumkoncentráció ↑	Szükség lehet a kolhicin adagjának csökkentésére. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében az idelaliszibet nem szabad kolhicinnel együtt alkalmazni.
<b>VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐK</b>		
Amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nikardipin	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a terápiás hatás és a mellékhatások klinikai ellenőrzése.
<b>FERTŐZÉS ELLENES SZEREK</b>		
<b>Gombaellenes szerek</b>		
Ketokonazol, itrakonazol, poszakonazol, vorikonazol	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a klinikai ellenőrzés.
<b>Antimikobakteriális szerek</b>		
Rifabutin	Szérumkoncentráció ↑	A rifabutin alkalmazásával járó mellékhatások, köztük a neutropenia és az uveitis, fokozott ellenőrzése ajánlott.
<b>HCV-proteáz-gátlók</b>		
Boceprevir, telaprevir	Szérumkoncentráció ↑	Klinikai ellenőrzés ajánlott.
<b>Makrolid antibiotikumok</b>		
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.
<b>ANTIPSZICHOTIKUMOK/NEUROLEPTIKUMOK</b>		
Kvetiapin, pimoziid	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad kvetiapinnal vagy pimoziddal együtt alkalmazni.  Alternatív gyógyszerek, mint például olanzapin alkalmazása megfontolható.
<b>ENDOTELIN RECEPTOR ANTAGONISTÁK</b>		
Boszentán	Szérumkoncentráció ↑	Óvatossággal kell eljárni, és a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a bozentán okozta toxicitás tekintetében.
<b>ERGOT ALKALOIDOK</b>		
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
<b>A GYOMOR-BÉLRENDSZER MOTILITÁSÁT BEFOLYÁSOLÓ SZEREK</b>		
Ciszaprid	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad ciszapriddal együtt alkalmazni.
<b>GLŰKOKORTIKOIDOK</b>		
Inhalációs/nazális kortikoszteroidok: Budezonid, flutikazon	Szérumkoncentráció ↑	Klinikai ellenőrzés ajánlott.
Oralis budezonid	Szérumkoncentráció ↑	A kortikoszteroid hatások okozta fokozott tünetek/panaszok klinikai ellenőrzése ajánlott.
<b>HMG COA-REDUKTÁZ-GÁTLÓK</b>		
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.
<b>IMMUNSZUPPRESSZÍV SZEREK</b>		
Ciklosporin, sziirolimusz, takrolimusz	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a terápia monitorozása.
<b>INHALÁCIÓS BÉTA-AGONISTÁK</b>		
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.
<b>FOSZFODIÉSZTERÁZ-GÁTLÓK</b>		
Szildenafil	Szérumkoncentráció ↑	Pulmonalis arteriás hipertonia 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
<b>SZEDATÍVUMOK/HIPNOTIKUMOK</b>		
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

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 reprodukív 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 535, malignus hematológiai betegségben szenvedő betegnél értékelték, akik közül 399 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 idelaliszibbel 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 idelaliszibbel kezelt, malignus hematológiai betegségben szenvedő vizsgálati alanyokkal végzett klinikai vizsgálatok során 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	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
<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: exfoliatív dermatitis, kiütés, erythemás kiütés, generalizált kiütés, macularis kiütés, maculo-papulosus kiütés, papulosus kiütés, viszkető kiütés, bőrbetegség és exfoliatív kiütés.

#### 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 után is előfordultak.

##### *Kiütés*

A kiütés általában enyhe vagy közepes fokú volt, és a vizsgálati alanyok 1,7%-ánál eredményezte a kezelés abbahagyását. A 312-0116/0117. és 312-0119. számú vizsgálatban kiütés (amit exfoliatív dermatitisként, kiütésként, erythemás kiütésként, generalizált kiütésként, macularis kiütésként, maculo-papulosus kiütésként, papulosus kiütésként, viszkető kiütésként és bőrbetegségként jelentettek) az idelaliszibet + anti-CD20 monoklonális antitestet (rituximab vagy ofatumumab) kapó vizsgálati alanyok 28,3%-ánál, és a csak anti-CD20 monoklonális antitestet (rituximab vagy ofatumumab) kapók 7,7%-ánál fordult elő. Közülük 3. súlyossági fokú kiütés az idelaliszibbel + anti-CD20 monoklonális antitesttel (rituximab vagy ofatumumab) kezelt vizsgálati alanyok 4,9%-ánál, a csak anti-CD20 monoklonális antitesttel (rituximab vagy ofatumumab) kezelt 1,0%-ánál lépett fel, míg 4. súlyossági fokú nemkívánatos esemény 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).

*Stevens-Johnson-szindróma és toxicus epidermalis necrolysis (lásd 4.4 pont)*

Ritka esetekben SJS és TEN lépett fel, amikor az idelaliszibet egyéb, ilyen szindrómák előfordulásával járó gyógyszerekkel (bendamusztin, rituximab, allopurinol és amoxicillin) 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: **L01XX47**

Hatásmechanizmus

Az idelaliszib gátolja a foszfatidil-inozitol 3-kináz p110 $\delta$  (PI3K $\delta$ ) 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 útbán. Az idelaliszib szelektíven gátolja az adenzin-5'-triszofzfát (ATP) kötődését a PI3K $\delta$  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 mikro környezetében, 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), keresztzett 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/ $\mu\text{l}$ -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/m<sup>2</sup> testfelület adagban, a további ciklusok során 500 mg/m<sup>2</sup> 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 (*IGHV*) 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 – CIRIS*) elért pontszáma 8 pont volt. A korábbi terápiák 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**

	<b>Idelaliszib + R</b> <b>N = 110</b>	<b>R + placebo</b> <b>N = 110</b>
<b>PFS</b> Medián (hónap) (95%-os CI)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,15 (0,09; 0,24)	
P-érték	< 0,0001	
<b>ORR*</b> 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	
<b>LNR**</b> 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	
<b>OS<sup>^</sup></b> Medián (hónap) (95%-os CI)	NR (NR; NR)	20,8 (14,8; NR)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,34 (0,19; 0,60)	
P-érték	0,0001	

CI: konfidencia-intervallum; R: rituximab; 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 a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2013-as válszkritériumai 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 mérésrel és legalább 1 értékelhető, a vizsgálat megkezdése utáni mérésrel egyaránt rendelkeztek.

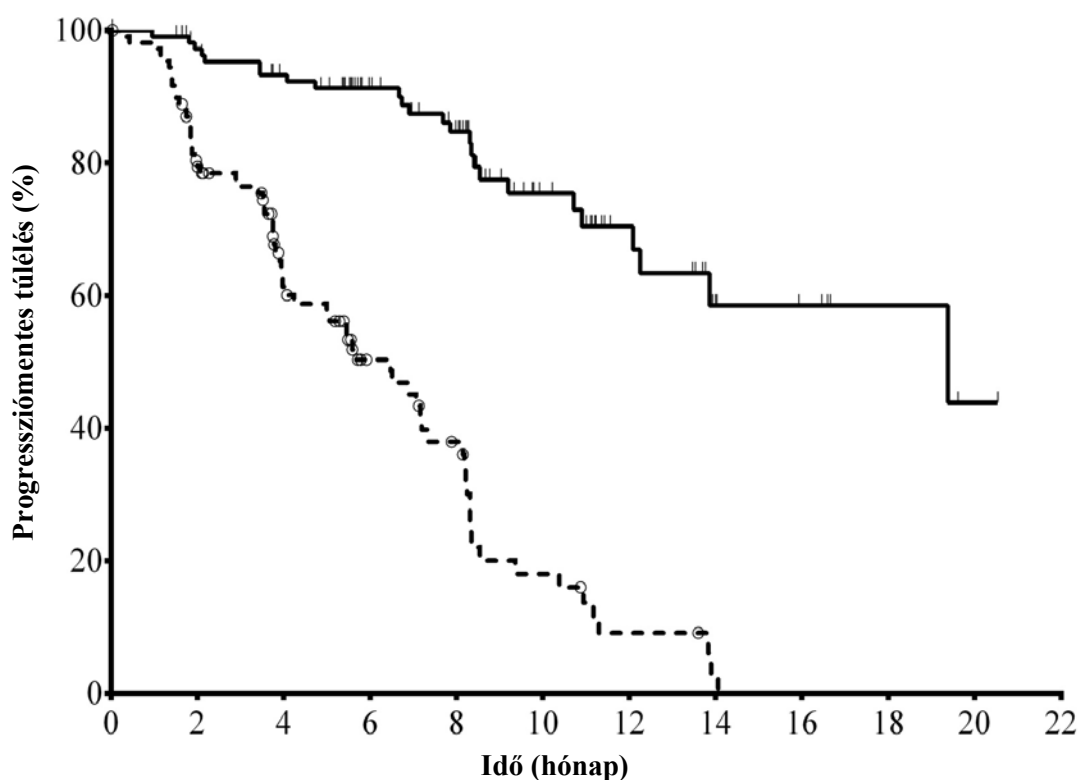
<sup>^</sup> Az össztúlélés (OS) elemzés tartalmazza azoknak a vizsgálati alanyoknak az adatait, akik a 312-0116. számú vizsgálat során placebót + R-t, majd egy meghosszabbított vizsgálat során idelaliszibet kaptak, a kezelésbe való bevonás (intent-to-treat) elemzése alapján.

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

	<b>Idelaliszib + R</b> <b>N = 46</b>	<b>Placebo + R</b> <b>N = 49</b>
<b>17p deléció/TP53 mutáció</b>		
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)
<b>Nem mutálódott IGHV</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
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)
<b>≥ 65 éves életkor</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
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 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/m<sup>2</sup> 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**

	<b>Idelaliszib + O</b> N = 174	<b>Ofatumumab</b> N = 87
<b>PFS</b> 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	
<b>ORR*</b> 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	
<b>LNR**</b> 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	
<b>OS</b> 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.

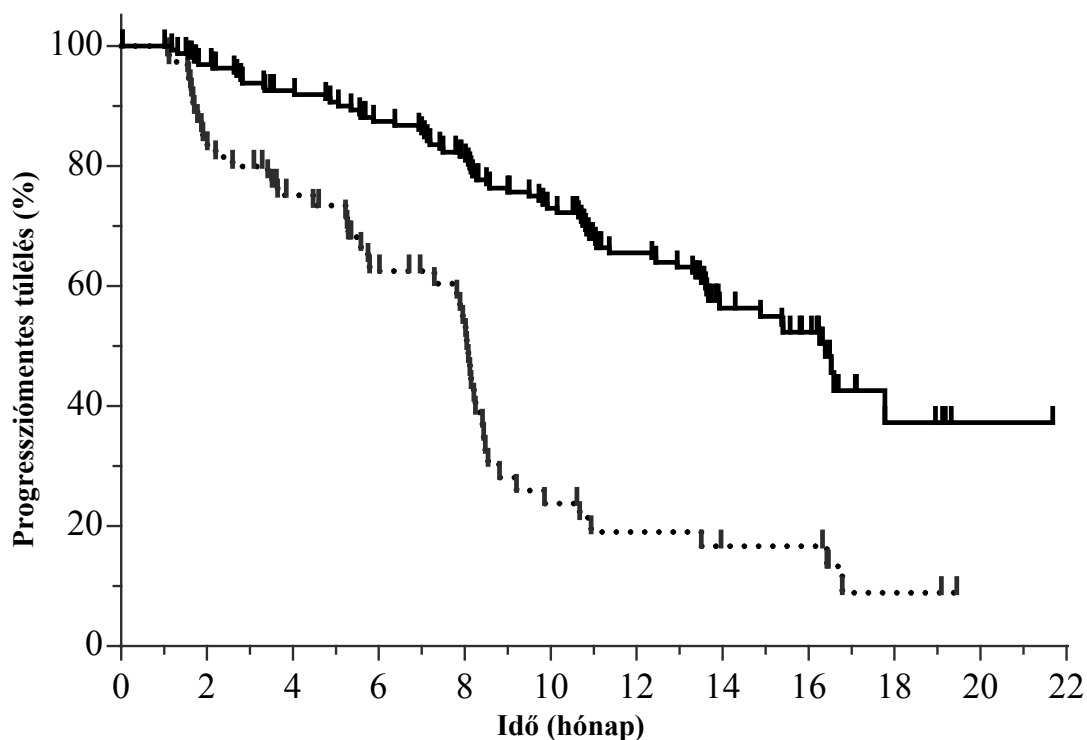
\*\* Az LNR definíció szerint azon vizsgálati alanyok arányát jelenti, akik legalább 50%-os csökkenést értek el az index léziók egymásra merőleges maximális átmérői szorzatainak összegében. Ebbe az elemzésbe csak azok a vizsgálati alanyok kerültek bevonásra, akik kiindulási méréssel és legalább 1 értékelhető,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

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

	<b>Idelaliszib + O</b> N = 70	<b>Ofatumumab</b> N = 33
<b>17p deléció/TP53 mutáció</b>		
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)
<b>Nem mutálódott IGHV</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 68</b>
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)
<b>≥ 65 éves életkor</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 60</b>
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 terápiás válasz összefoglalása a FL-ban szenvedő, idelaliszibbel kezelt vizsgálati alanyoknál (IRC általi értékelés)**

Jellemző	Vizsgálati alanyok n (%)
ORR (follicularis lymphoma)* 95% CI	39 (54,2) 42,0-66,0
ORR (összes vizsgálati alany)* 95% CI	71 (56,8) 47,6-65,6
A válasz típusa (follicularis lymphoma)* CR PR	6 (8,3) 33 (45,8)

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

\* Független értékelő bizottság által meghatározott terápiás válasz, ahol ORR = komplett remisszió (CR) + részleges remisszió (PR).

A medián DOR az összes vizsgálati alanyra vonatkozóan 12,5 hónap volt (12,5 hónap SLL-es vizsgálati alanyoknál, az FL, LPL/WM és MZL vizsgálati alanyoknál nem sikerült elérni). A 122 vizsgálati alany közül, akiknek a vizsgálat megkezdésekor és az után egyaránt mérhető nyirokesomóik voltak, 67 vizsgálati alanyánál (54,9%) lehetett legalább 50%-os csökkenést elérni az index léziók átmérőinek kiindulási szorzatösszegében (SPD). A terápiás választ nem mutató vizsgálati alanyok közül legjobb terápiás válaszként 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, 20,3 hónap volt.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez 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 csúskoncentrációját, ha étellel, és 0,5-1,5 óra elteltével, ha éhgyomorral 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 éhgyomorral történő alkalmazásához képest magas zsírtartalmú étellel történő alkalmazása a  $C_{max}$ -értékben nem eredményezett változást, az átlagos AUC<sub>inf</sub>-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. [<sup>14</sup>C]-jelölt idelaliszib 150 mg-os egyszeri orális dózisének 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 populációk

#### *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.

#### *Idős betegek*

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 megfelelő kontrollokéhoz 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 párjaikhoz képest.

#### *Gyermekek*

Az idelaliszib farmakokinetikáját gyermekeknél 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-lymphocyta függő területek érintettsége fokozottabb volt, mint a T-lymphocyta függő területeké. Patkányban az idelaliszib gátolni képes a T-lymphocyta függő antitestválaszt. Az idelaliszib nem gátolta azonban a gazdaszervezet *Staphylococcus aureusszal* 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 figyelték meg. Patkányoknál, illetve kutyáknál nem figyelték 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 hatása.

#### 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 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/1/14/938/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

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

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Zydelig 150 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg idelaliszib 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) szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére javallott egy anti-CD20 monoklonális antitesttel (rituximabbal vagy ofatumumabbal) 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

A Zydelig ajánlott adagja 150 mg szájon át alkalmazva, naponta kétszer. A kezelést a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitásig kell folytatni.

Ha a beteg a szokásos bevételi időponttól számított 6 órán belül elfelejt bevenni egy Zydelig adagot, a betegnek a lehető leghamarabb be kell vennie a kihagyott adagot, és folytassa a szokásos adagolását. Ha a beteg több mint 6 óra elteltével hagyott ki egy adagot, a betegnek nem szabad bevennie a kihagyott adagot, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

#### Az adag módosítása

##### *Emelkedett szintű hepaticus transzaminázok*

Az aminoszén-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).

<b>ANC: 1000-&lt; 1500/mm<sup>3</sup></b>	<b>ANC: 500-&lt; 1000/mm<sup>3</sup></b>	<b>ANC: &lt; 500/mm<sup>3</sup></b>
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 betegpopulációk*

##### *Idős betegek*

Idős betegeknél ( $\geq 65$  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 hatását 18 évesnél fiatalabb gyermekek 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 újratevésének 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 újrateadott 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 budeszolid) 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.

### Stevens-Johnson-szindróma és toxicus epidermalis necrolysis

Stevens-Johnson-szindróma (SJS) és toxicus epidermalis necrolysis (TEN) végzetes kimenetelű eseteket jelentettek az idelaliszib egyéb, ilyen szindrómák előfordulásával járó gyógyszerekkel együtt történő alkalmazása kapcsán. Ha SJS vagy TEN gyanúja áll fenn, az idelaliszib-kezelést azonnal fel kell függeszteni, és a beteget ennek megfelelően kell kezelni.

### 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, pimoziid, kinidin, ergotamin, dihidro-ergotamin, kvetiapiin, 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, ami 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 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
<b>ALFA-1-ADRENORECEPTOR-ANTAGONISTÁK</b>		
Alfuzozin	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad alfuzozinnal együtt alkalmazni.
<b>FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK</b>		
Fentanil, alfentanil, metadon, buprenorfin/naloxon	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a mellékhatások (például légzésdepresszió, szedáció) gondos ellenőrzése.
<b>ANTIARRITMIÁS SZEREK</b>		
Amiodaron, kinidin	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad amiodaronnal vagy kinidinnel együtt alkalmazni.
Bepriidil, dizopiramid, lidokain	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a klinikai ellenőrzés.
<b>ANTINEOPLÁZIÁS SZEREK</b>		
Tirozin-kináz-gátlók, például dazatinib és nilotinib, valamint vinkrisztin és vinblasztin	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott az ezekkel az antineopláziás szerekkel szembeni tolerancia gondos ellenőrzése.
<b>ANTIKOAGULÁNSOK</b>		
Warfarin	Szérumkoncentráció ↑	Együttes alkalmazáskor, valamint az idelaliszibbel végzett kezelés abbahagyásakor ajánlott a nemzetközi normalizált arány (INR) ellenőrzése.
<b>ANTI KONVULZÁNSOK</b>		
Karbamazepin	Szérumkoncentráció ↑	Az antikonvulzív gyógyszer szintjét ellenőrizni kell.
<b>ANTIDEPRESSZÁNSOK</b>		
Trazodon	Szérumkoncentráció ↑	Az antidepresszáns dózisának óvatos titrálása és az antidepresszánsra adott válasz ellenőrzése ajánlott.
<b>KÖSZVÉNYELLENES SZEREK</b>		
Kolhicin	Szérumkoncentráció ↑	Szükség lehet a kolhicin adagjának csökkentésére. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében az idelaliszibet nem szabad kolhicinnel együtt alkalmazni.
<b>VÉRYOMÁSCSÖKKENTŐK</b>		
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
<b>FERTŐZÉS ELLENES SZEREK</b>		
<b>Gombaellenes szerek</b>		
Ketokonazol, itrakonazol, poszakonazol, vorikonazol	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a klinikai ellenőrzés.
<b>Antimikobakteriális szerek</b>		
Rifabutin	Szérumkoncentráció ↑	A rifabutin alkalmazásával járó mellékhatások, köztük a neutropenia és az uveitis, fokozott ellenőrzése ajánlott.
<b>HCV-proteáz-gátlók</b>		
Boceprevir, telaprevir	Szérumkoncentráció ↑	Klinikai ellenőrzés ajánlott.
<b>Makrolid antibiotikumok</b>		
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.
<b>ANTIPSZICHOTIKUMOK/NEUROLEPTIKUMOK</b>		
Kvetiapin, pimozid	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad kvetiapinnal vagy pimoziddal együtt alkalmazni.  Alternatív gyógyszerek, mint például olanzapin alkalmazása megfontolható.
<b>ENDOTELIN RECEPTOR ANTAGONISTÁK</b>		
Boszentán	Szérumkoncentráció ↑	Óvatossággal kell eljárni, és a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a bozentán okozta toxicitás tekintetében.
<b>ERGOT ALKALOIDOK</b>		
Ergotamin, dihidro-ergotamin	Szérumkoncentráció ↑	Az idelaliszibet nem szabad ergotaminnal vagy dihidro-ergotaminnal együtt alkalmazni.
<b>A GYOMOR-BÉLRENDSZER MOTILITÁSÁT BEFOLYÁSOLÓ SZEREK</b>		
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
<b>GLÜKOKORTIKOIDOK</b>		
Inhalációs/nazális kortikoszteroidok: Budezonid, flutikazon	Szérumkoncentráció ↑	Klinikai ellenőrzés ajánlott.
Oralis budezonid	Szérumkoncentráció ↑	A kortikoszteroid hatások okozta fokozott tünetek/panaszok klinikai ellenőrzése ajánlott.
<b>HMG COA-REDUKTÁZ-GÁTLÓK</b>		
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.
<b>IMMUNSZUPPRESSZÍV SZEREK</b>		
Ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz	Szérumkoncentráció ↑	Ajánlott a terápia monitorozása.
<b>INHALÁCIÓS BÉTA-AGONISTÁK</b>		
Szalmeterol	Szérumkoncentráció ↑	Szalmeterol és idelaliszib egyidejű alkalmazása nem javasolt. Kombinációjuk a szalmeterol alkalmazásával kapcsolatos nemkívánatos események, köztük a QT-prolongáció, a palpitációk és a sinus tachycardia fokozott kockázatát eredményezheti.
<b>FOSZFODIÉSZTERÁZ-GÁTLÓK</b>		
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
<b>SZEDATÍVUMOK/HIPNOTIKUMOK</b>		
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

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 reprodukció 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 535, malignus hematológiai betegségben szenvedő betegnél értékelték, akik közül 399 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 idelaliszibbel kezelt, malignus hematológiai betegségben szenvedő vizsgálati alanyokkal végzett klinikai vizsgálatok során 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	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
<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: exfoliatív dermatitis, kiütés, erythemás kiütés, generalizált kiütés, macularis kiütés, maculo-papulosus kiütés, papulosus kiütés, viszkető kiütés, bőrbetegség és exfoliatív kiütés.

### 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 után is előfordultak.

#### *Kiütés*

A kiütés általában enyhe vagy közepes fokú volt, és a vizsgálati alanyok 1,7%-ánál eredményezte a kezelés abbahagyását. A 312-0116/0117. és 312-0119. számú vizsgálatban kiütés (amit exfoliatív dermatitisként, kiütésként, erythemás kiütésként, generalizált kiütésként, macularis kiütésként, maculo-papulosus kiütésként, papulosus kiütésként, viszkető kiütésként és bőrbetegségként jelentettek) az idelaliszibet + anti-CD20 monoklonális antitestet (rituximab vagy ofatumumab) kapó vizsgálati alanyok 28,3%-ánál, és a csak anti-CD20 monoklonális antitestet (rituximab vagy ofatumumab) kapók 7,7%-ánál fordult elő. Közülük 3. súlyossági fokú kiütés az idelaliszibbel + anti-CD20 monoklonális antitesttel (rituximab vagy ofatumumab) kezelt vizsgálati alanyok 4,9%-ánál, a csak anti-CD20 monoklonális antitesttel (rituximab vagy ofatumumab) 1,0%-ánál lépett fel, míg 4. súlyossági fokú nemkívánatos esemény 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).

*Stevens-Johnson-szindróma és toxicus epidermalis necrolysis (lásd 4.4 pont)*

Ritka esetekben SJS és TEN lépett fel, amikor az idelaliszibet egyéb, ilyen szindrómák előfordulásával járó gyógyszerekkel (bendamusztin, rituximab, allopurinol és amoxicillin) 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: **L01XX47**

#### Hatásmechanizmus

Az idelaliszib gátolja a foszfatidil-inozitol 3-kináz p110 $\delta$  (PI3K $\delta$ ) 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 $\delta$  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 mikro környezetében, 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), keresztetett 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/ $\mu\text{l}$ -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 farmakodinamiás 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/m<sup>2</sup> testfelület adagban, a további ciklusok során 500 mg/m<sup>2</sup> 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 (*IGHV*) 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 – CIRIS*) elért pontszáma 8 pont volt. A korábbi terápiák 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-görbáját 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**

	<b>Idelaliszib + R</b> <b>N = 110</b>	<b>R + placebo</b> <b>N = 110</b>
<b>PFS</b> Medián (hónap) (95%-os CI)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,15 (0,09; 0,24)	
P-érték	< 0,0001	
<b>ORR*</b> 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	
<b>LNR**</b> 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	
<b>OS<sup>^</sup></b> Medián (hónap) (95%-os CI)	NR (NR; NR)	20,8 (14,8; NR)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,34 (0,19; 0,60)	
P-érték	0,0001	

CI: konfidencia-intervallum; R: rituximab; 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 a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2013-as válszkritériumai 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.

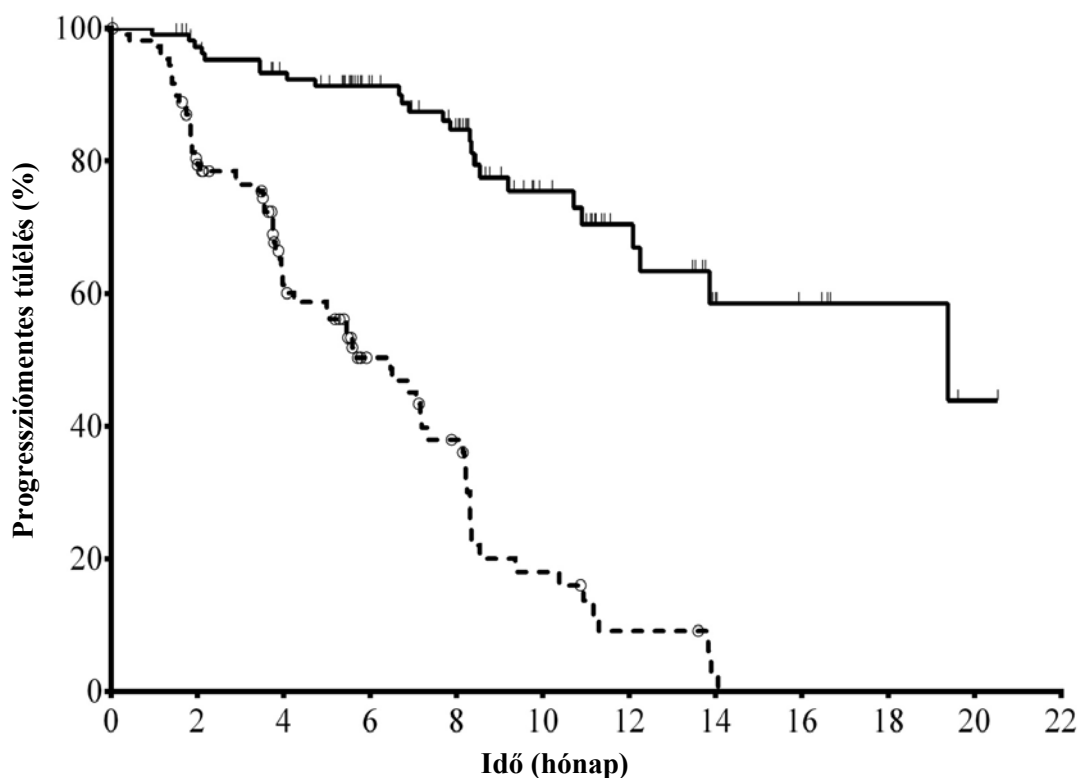
<sup>^</sup> Az össztúlélés (OS) elemzés tartalmazza azoknak a vizsgálati alanyoknak az adatait, akik a 312-0116. számú vizsgálat során placebót + R-t, majd egy meghosszabbított vizsgálat során idelaliszibet kaptak, a kezelésbe való bevonás (intent-to-treat) elemzése alapján.

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

	<b>Idelaliszib + R</b> <b>N = 46</b>	<b>Placebo + R</b> <b>N = 49</b>
<b>17p deléció/TP53 mutáció</b>		
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)
<b>Nem mutálódott IGHV</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
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)
<b>≥ 65 éves életkor</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
PFS medián (hónap) (95%-os CI)	19,4 (12,3; NR)	5,5 (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 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 lymphómában (SLL) szenvedő beteget. A vizsgálati alanyok naponta kétszer 150 mg idelaliszibet és hetente 375 mg/m<sup>2</sup> 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**

	<b>Idelaliszib + O</b> N = 174	<b>Ofatumumab</b> N = 87
<b>PFS</b> 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	
<b>ORR*</b> 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	
<b>LNR**</b> 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	
<b>OS</b> 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.

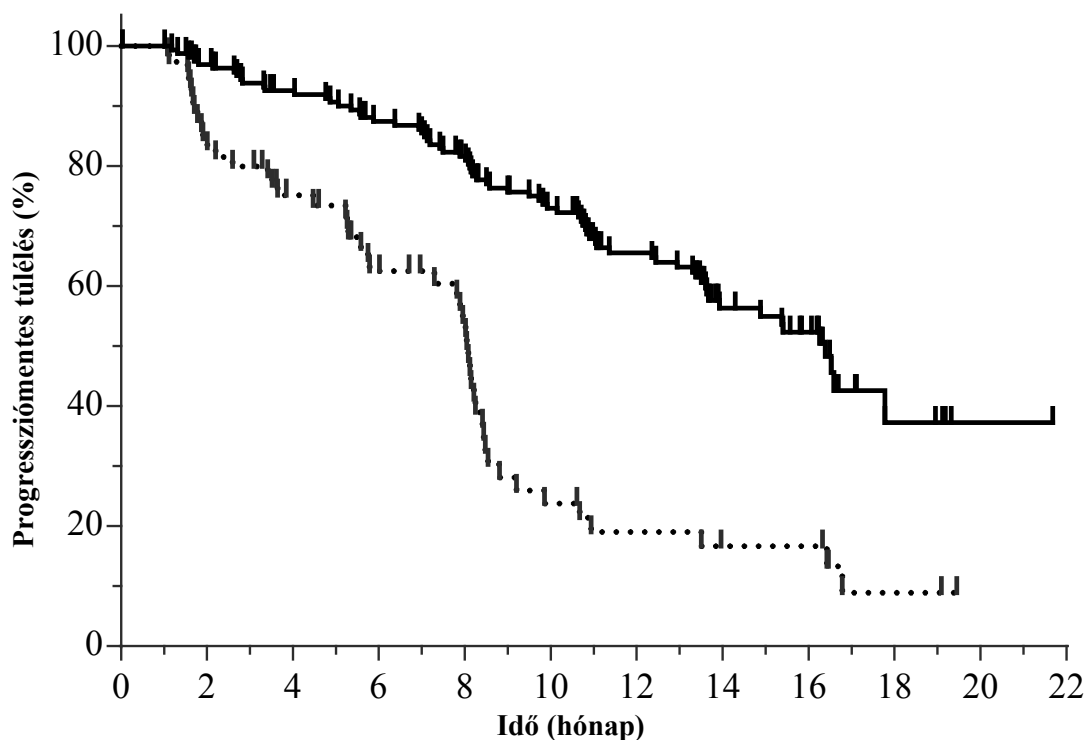
\*\* Az LNR definíció szerint azon vizsgálati alanyok arányát jelenti, akik legalább 50%-os csökkenést értek el az index léziók egymásra merőleges maximális átmérői szorzatainak összegében. Ebbe az elemzésbe csak azok a vizsgálati alanyok kerültek bevonásra, akik kiindulási méréssel és legalább 1 értékelhető,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

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

	<b>Idelaliszib + O</b> N = 70	<b>Ofatumumab</b> N = 33
<b>17p deléció/TP53 mutáció</b>		
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)
<b>Nem mutálódott IGHV</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 68</b>
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)
<b>≥ 65 éves életkor</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 60</b>
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 terápiás válasz összefoglalása a FL-ban szenvedő, idelaliszibbel kezelt vizsgálati alanyoknál (IRC általi értékelés)**

Jellemző	Vizsgálati alanyok n (%)
ORR (follicularis lymphoma)* 95% CI	39 (54,2) 42,0-66,0
ORR (összes vizsgálati alany)* 95% CI	71 (56,8) 47,6-65,6
A válasz típusa (follicularis lymphoma)* CR PR	6 (8,3) 33 (45,8)

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

\* Független értékelő bizottság által meghatározott terápiás válasz, ahol ORR = komplett remisszió (CR) + részleges remisszió (PR).

A medián DOR az összes vizsgálati alanyra vonatkozóan 12,5 hónap volt (12,5 hónap SLL-es vizsgálati alanyoknál, az FL, LPL/WM és MZL vizsgálati alanyoknál nem sikerült elérni). A 122 vizsgálati alany közül, akiknek a vizsgálat megkezdésekor és az után egyaránt mérhető nyirokesomóik voltak, 67 vizsgálati alanyról (54,9%) lehetett legalább 50%-os csökkenést elérni az index lézió átmérőinek kiindulási szorzatösszegében (SPD). A terápiás választ nem mutató vizsgálati alanyok közül legjobb terápiás válaszként 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, 20,3 hónap volt.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez 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 éhgyomorral 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 éhgyomorral történő alkalmazásához képest magas zsírtartalmú étellel történő alkalmazása a  $C_{max}$ -értékben nem eredményezett változást, az átlagos AUC<sub>inf</sub>-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. [<sup>14</sup>C]-jelölt idelaliszib 150 mg-os egyszeri orális dózisének 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 populációk

#### *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.

#### *Idős betegek*

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 kontrollálékhoz 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 párjaikhoz képest.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az idelaliszib farmakokinetikáját gyermekeknél 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-lymphocyta függő területek érintettsége fokozottabb volt, mint a T-lymphocyta függő területeké. Patkányban az idelaliszib gátolni képes a T-lymphocyta függő 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 figyelték meg. Patkányoknál, illetve kutyáknál nem figyelték 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 hatása.

#### 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)  
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.

**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**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 8 hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

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

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja 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.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárati napja</b>
<p>A korábban már kezelt CLL-es betegeknél a rituximabbal kombinációban alkalmazott idelaliszib (GS-1101) hatásosságának és biztonságosságának értékelésére végzett, III. fázisú, meghosszabbított GS-US-312-0117 végső vizsgálati jelentését a kérelmezőnek be kell nyújtania.</p> <p>Be kell nyújtani a PFS, az OS és a terápiás válasz időtartamának aktualizált adatait a 17p deléciónal/TP53 mutációval rendelkező és nem rendelkező betegek, valamint a teljes populáció vonatkozásában.</p>	<p>2018. december 31.</p>
<p>A rituximabbal és alkilálószerekkel szemben refrakter, indolens B-sejtes NHL-ben szenvedő vizsgálati alanyoknál az idelaliszib hatásosságának és biztonságosságának értékelésére végzett, II. fázisú 101-09 vizsgálatra vonatkozó végső vizsgálati jelentését a kérelmezőnek be kell nyújtania.</p> <p>Be kell nyújtani a biztonságossági és hatásossági eredmények, többek között az ösztülélés aktualizált adatait, valamint a vizsgálat megkezdésekor lymphopeniában szenvedő vizsgálati alanyok elemzésének aktualizált változatát.</p>	<p>2019. június 30.</p>
<p>A meghosszabbított 101-09 vizsgálatra vonatkozó végső vizsgálati jelentést a kérelmezőnek be kell nyújtania.</p>	<p>2018. december 31.</p>



**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, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), 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: {szám}  
SN: {szám}  
NN: {szám}

**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 beteg tájékoztatót!

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**

Zydelig 150 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC: {szám}  
SN: {szám}  
NN: {szám}



**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, 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**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Zydelig 100 mg filmtabletta idelaliszib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

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

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, 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 betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató 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, ami 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.

##### **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 (rituxumab vagy ofatumumab) kombinációban alkalmazzák olyan betegeknél, akiknél bizonyos nagy kockázatot jelentő tényezők állnak fenn, vagy olyan betegeknél, akiknél a rák legalább egy korábbi kezelést követően kiújult.

##### **Follikuláris 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 jelentették néhány betegnél, akik Zydelig-et kaptak, miközben egyéb olyan gyógyszerekkel végzett kezelésben is részesültek, amelyekről ismert, hogy előidézhetik ezeket a potenciálisan életet veszélyeztető állapotokat. A hólyagképződés a száj, a nemi szervek és/vagy a szemek nyálkahártyáját is érintheti. A bőr lehámlása súlyos fertőzéshez vezethet. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha bőre kipirosodik és felhólyagosodik;
- ha a szája, 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 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**, ami 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**, ami bizonyos gyomorproblémák enyhítésére szolgáló gyógyszer,
- **pimozid**, ami kóros gondolatok és érzések kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **midazolám, triazolám**, amik szájon át bevéve az elalvásban és/vagy a szorongás enyhítésében segítenek
- **kvetiapin**, ami skizofrénia, bipoláris betegség és súlyos depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin**, amelyek magas vérnyomás és szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszerek,
- **boszentán**, 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,
- **kolhicin**, 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-t tartalmaz, ami 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:**

- a bőr kipirosodása és felhólyagosodása;
- a száj, a nemi szervek és/vagy a szem nyálkahártyájának duzzanata és felhólyagosodása.

## **Egyéb mellékhatások**

### **Nagyon gyakori mellékhatások**

*(10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)*

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

*Vérvizsgálatok kimutathatják még:*

- májenzimek megemelkedett szintje a vérben

### **Gyakori mellékhatások**

*(10 embeteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)*

- tüdőgyulladás.
- májkárosodás

*A vérvizsgálati eredmények továbbá az alábbiakat is jelezhetik:*

- a zsírok emelkedett vérszintje.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban 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).

### 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 kiserelések 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 SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**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

**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

**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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

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

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Zydelig 150 mg filmtabletta idelaliszib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, 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 betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4 pont.

#### A betegtájékoztató 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, ami 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.

##### **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 (rituxumab vagy ofatumumab) kombinációban alkalmazzák olyan betegeknél, akiknél bizonyos nagy kockázatot jelentő tényezők állnak fenn, vagy olyan betegeknél, akiknél a rák legalább egy korábbi kezelést követően kiújult.

##### **Follikuláris 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 jelentették néhány betegnél, akik Zydelig-et kaptak, miközben egyéb olyan gyógyszerekkel végzett kezelésben is részesültek, amelyekről ismert, hogy előidézhetik ezeket a potenciálisan életet veszélyeztető állapotokat. A hólyagképződés a száj, a nemi szervek és/vagy a szemek nyálkahártyáját is érintheti. A bőr lehámlása súlyos fertőzéshez vezethet. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha bőre kipirosodik és felhólyagosodik;
- ha a szája, 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**, ami 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**, ami bizonyos gyomorproblémák enyhítésére szolgáló gyógyszer,
- **pimozid**, ami kóros gondolatok és érzések kezelésére szolgáló gyógyszer,
- **midazolám, triazolám**, amik szájon át bevéve az elalvásban és/vagy a szorongás enyhítésében segítenek
- **kvetiapin**, ami skizofrénia, bipoláris betegség és súlyos depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin**, amelyek magas vérnyomás és szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszerek,
- **boszentán**, 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,
- **kolhicin**, 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:**

- a bőr kipirosodása és felhólyagosodása;
- a száj, a nemi szervek és/vagy a szem nyálkahártyájának duzzanata és felhólyagosodása.

#### **Egyéb mellékhatások**

##### **Nagyon gyakori mellékhatások**

*(10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)*

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

*Vérvizsgálatok kimutathatják még:*

- májenzimek megemelkedett szintje a vérben

##### **Gyakori mellékhatások**

*(10 embeteg közül 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 beteg tájékoztatóban 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 SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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



**Danmark**

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

**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

**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

**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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

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