

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zydelig 100 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg idelalisibo.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 0,1 mg saulėlydžio geltonojo FCF (E110) (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Oranžinė, ovali plėvele dengta tabletė, kurios matmenys 9,7 mm × 6,0 mm. Vienoje tabletės pusėje įspaustas įrašas „GSI“, o kitoje – „100“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Zydelig derinyje su monokloniniu antikūnu prieš CD20 (rituksimabu arba ofatumumabu) skirtas lėtinės limfocitinės leukemijos (LLL) gydymui suaugusiems pacientams:

- kuriems buvo taikomas mažiausiai vienas ankstesnis gydymas (žr. 4.4 skyrių) arba
- kaip pirmaeilis gydymas 17p deleciją arba TP53 mutaciją turintiems pacientams, kuriems netinka joks kitas gydymas (žr. 4.4 skyrių).

Zydelig skirtas suaugusių pacientų folikulinės limfomos (FL), kuri yra atspari dviems ankstesnės eilės gydymams, monoterapijai (žr. 4.4 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydyti vaistiniu preparatu Zydelig turi priešvėžinės terapijos taikymo patirties turintis gydytojas.

#### Dozavimas

Rekomenduojama Zydelig dozė yra 150 mg du kartus per parą, vartojant per burną. Gydymą reikia tęsti iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Jeigu pacientas nesuvartojo Zydelig dozės ir po įprasto vartojimo laiko praėjo ne daugiau nei 6 valandos, pacientas turi suvartoti praleistą dozę kaip įmanoma greičiau, o po to tęsti vartojimą įprastu laiku. Jeigu pacientas nesuvartojo dozės ir po įprasto vartojimo laiko praėjo daugiau nei 6 valandos, pacientas neturi vartoti praleistos dozės, o tiesiog tęsti vartojimą įprastu laiku.

#### Dozės keitimas

##### *Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas*

Gydymą Zydelig reikia sustabdyti, jeigu aminotransferazių aktyvumo padidėjimas pasiekė 3-įjį arba 4-ąjį laipsnį (alaninaminotransferazės (ALT) / aspartataminotransferazės (AST) lygis > 5 kartus didesnis

nei viršutinė normos riba (VNR)). Vertėms nukritus iki 1-ojo laipsnio arba žemiau jo (ALT / AST  $\leq 3 \times$  VNR), gydymą galima tęsti vartojant po 100 mg du kartus per parą.

Reiškiniui nepasikartojus gydantysis gydytojas savo nuožiūra gali vėl padidinti dozę iki 150 mg du kartus per parą.

Reiškiniui pasikartojus gydymą Zydelig reikia sustabdyti, kol vertės nukris iki 1-ojo laipsnio arba žemiau jo; paskui gydytojas savo nuožiūra vėl gali pradėti gydymą 100 mg doze du kartus per parą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### *Viduriavimas ir (arba) kolitas*

Gydymą Zydelig reikia sustabdyti, jeigu pasireiškia 3-iojo arba 4-ojo laipsnio viduriavimas ir (arba) kolitas. Viduriavimui ir (arba) kolitui sumažėjus iki 1-ojo laipsnio arba žemiau jo, gydymą galima tęsti vartojant po 100 mg du kartus per parą. Viduriavimui ir (arba) kolitui nepasikartojus gydantysis gydytojas savo nuožiūra gali vėl padidinti dozę iki 150 mg du kartus per parą (žr. 4.8 skyrių).

#### *Pneumonitas*

Gydymą Zydelig reikia sustabdyti, jeigu įtariamas pneumonitas. Pneumonitui praėjus, jeigu reikia atnaujinti gydymą, gydymą galima tęsti vartojant po 100 mg du kartus per parą. Vidutinio sunkumo ar sunkaus simptominio pneumonito arba besiorganizuojančios pneumonijos (angl. *organising pneumonia*) atveju gydymą Zydelig būtina galutinai nutraukti (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### *Bėrimas*

Gydymą Zydelig reikia sustabdyti, jeigu pasireiškia 3-iojo arba 4-ojo laipsnio bėrimas. Bėrimui sumažėjus iki 1-ojo laipsnio arba žemiau jo, gydymą galima tęsti vartojant po 100 mg du kartus per parą. Bėrimui nepasikartojus gydantysis gydytojas savo nuožiūra gali vėl padidinti dozę iki 150 mg du kartus per parą (žr. 4.8 skyrių).

#### *Neutropenija*

Gydymą Zydelig reikia sustabdyti, kol absoliutusias neutrofilų skaičius (ANS) yra mažesnis nei  $500/\text{mm}^3$ . ANS reikia stebėti bent kartą per savaitę, kol ANS taps  $\geq 500/\text{mm}^3$ , tada gydymą galima tęsti vartojant po 100 mg du kartus per parą (žr. 4.4 skyrių).

<b>ANS nuo 1 000 iki &lt; 1 500/mm<sup>3</sup></b>	<b>ANS nuo 500 iki &lt; 1 000/mm<sup>3</sup></b>	<b>ANS &lt; 500/mm<sup>3</sup></b>
Tęskite gydymą Zydelig.	Tęskite gydymą Zydelig.  Stebėkite ANS bent kartą per savaitę.	Nutraukite gydymą Zydelig.  Stebėkite ANS bent kartą per savaitę, kol ANS taps $\geq 500/\text{mm}^3$ , tada galima tęsti gydymą Zydelig vartojant po 100 mg du kartus per parą.

#### *Ypatingos pacientų populiacijos*

##### *Senyvi žmonės*

Senyviems pacientams ( $\geq 65$  metų) dozės specialiai keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

##### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, sergantiems lengvu, vidutinio sunkumo arba sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

##### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, sergantiems lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, dozės pradėdant gydymą Zydelig keisti nereikia, tačiau rekomenduojama intensyvi nepageidaujamų reakcijų stebėseną (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Nepakanka duomenų, kad būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu. Todėl rekomenduojama šiai populiacijai Zydelig skirti atsargiai ir rekomenduojama intensyvi nepageidaujamų reakcijų stebėseną (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### Vaikų populiacija

Zydelig saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Zydelig skirtas vartoti per burną. Reikia nurodyti pacientams, kad tabletes nurytų visą. Plėvele dengtos tabletės negalima kramtyti arba smulkinti. Plėvele dengtas tabletes galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių).

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Sunkios infekcijos

Gydymo Zydelig negalima pradėti pacientams, kuriems yra bet kokių esamos sisteminės bakterinės, grybelinės ar virusinės infekcijos požymių.

Vartojant idelalisibą, pasireiškė sunkios ir mirtinos oportunistinės infekcijos, pvz., *Pneumocystis jirovecii* plaučių uždegimas (PJP) ir citomegaloviruso (CMV) infekcija. Todėl viso gydymo idelalisibu metu ir 2-6 mėnesius nutraukus gydymą visiems pacientams reikia skirti PJP profilaktiką. Sprendžiant, kiek truks profilaktika po gydymo, reikia remtis klinicine situacija ir galima atsižvelgti į paciento rizikos veiksnius, pvz., tokius kaip tuo pat metu taikomas gydymas kortikosteroidais ir ilgalaikė neutropenija (žr. 4.8 skyrių).

Viso gydymo metu reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia kvėpavimo takų sutrikimų požymių ir simptomų. Pacientams reikia nurodyti nedelsiant pranešti apie naujus kvėpavimo takų sutrikimų simptomus.

Pacientus, kuriems gydymo idelalisibu pradžioje gauti teigiami CMV serologinių tyrimų rezultatai arba yra kitų akivaizdžių buvusios CMV infekcijos požymių, rekomenduojama reguliariai stebėti atliekant klinikinius ir laboratorinius tyrimus CMV infekcijai nustatyti. Pacientus, kuriems yra CMV viremija be susijusių CMV infekcijos klinikinių požymių, reikia atidžiai stebėti. Pacientams, kuriems yra CMV viremijos požymių ir klinikinių CMV infekcijos požymių, reikia apsvarstyti, ar nereikia laikinai nutraukti idelalisibo vartojimo, kol išnyks infekcija. Jei nusprendžiama, kad tęsiant idelalisibo vartojimą nauda būtų didesnė negu rizika, reikia apsvarstyti, ar nereikia taikyti profilaktinio CMV gydymo.

Pranešta apie progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus idelalisibą vartojusiems pacientams, kai anksčiau arba tuo pačiu metu jiems buvo taikoma su PDL siejama imunosupresantų terapija. Gydytojai turėtų atsižvelgti į PDL galimybę nustatydami diferencinę diagnozę pacientams, turintiems naujų arba blogėjančių neurologinių, kognityvinių arba elgesio požymių ar simptomų. Jeigu įtariama PDL, reikia atlikti tinkamus diagnostinius vertinimus ir laikinai sustabdyti gydymą, kol PDL bus atmesta. Jeigu yra abejonių, reikia apsvarstyti tokias priemones kaip siuntimas pas neurologą ir tinkami PDL diagnostiniai tyrimai, įskaitant MRT skenavimą (geriausia naudojant kontrastinę medžiagą), cerebrospinalinio skysčio ištyrimą ieškant jame JC viruso DNR ir pakartotinius neurologinius vertinimus.

#### Neutropenija

Idelalisibu gydomiems pacientams gydymo metu atsirado 3 arba 4 laipsnio neutropenija, įskaitant febrilią neutropeniją. Visiems pacientams reikia stebėti kraujo ląstelių skaičių bent kas 2 savaites pirmuosius 6 gydymo idelalisibu mėnesius ir bent kas savaitę, kai ANS nesiekia  $1\ 000/\text{mm}^3$  (žr. 4.2 skyrių).

### Toksinis poveikis kepenims

Klinikiniuose idelalisibo tyrimuose pastebėtas 3-iojo ir 4-ojo laipsnių ALT ir AST aktyvumo padidėjimas ( $> 5 \times \text{VNR}$ ). Gauta pranešimų ir apie kepenų ląstelių pažeidimą, įskaitant kepenų nepakankamumą. Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimo atvejai paprastai nustatyti per pirmąsias 12 gydymo savaičių ir nutraukus vaistinio preparato vartojimą vertės atsistatydavo (žr. 4.2 skyrių). 26 % pacientų, kuriems buvo atnaujintas gydymas mažesnėmis idelalisibo dozėmis, pakartotinai padidėjo ALT/AST aktyvumas. Jeigu pasireiškia 3-iojo arba 4-ojo laipsnių ALT/AST aktyvumo padidėjimas, gydymą Zydelig reikia laikinai nutraukti ir stebėti kepenų funkciją. ALT/AST aktyvumui sumažėjus iki 1-ojo arba mažesnio laipsnio ( $\text{ALT/AST} \leq 3 \times \text{VNR}$ ), gydymą galima atnaujinti, skiriant mažesnes dozes.

Pirmuosius 3 gydymo mėnesius visiems pacientams reikia stebėti ALT, AST ir bendrojo bilirubino vertes kas 2 savaites, paskui – pagal klinikinės indikacijas. ALT ir (arba) AST padidėjus iki 2-ojo laipsnio arba daugiau, reikia stebėti ALT, AST ir bendrojo bilirubino vertes kas savaitę, kol jos vėl nukris iki 1-ojo laipsnio arba žemiau jo.

### Viduriavimas ir (arba) kolitas

Sunkių su vaistu susijusių kolito atvejų pasireiškė santykinai vėlai (praėjus keliems mėnesiams) po gydymo pradžios, kartais būklė greitai sunkėjo, tačiau nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir papildomai taikant simptominių gydymą (pvz., vaistiniais preparatais nuo uždegimo, kaip antai enteriniu budezonidu), šie reiškiniai praėjo per kelias savaites.

Pacientų, anksčiau sirgusių uždegimine žarnų liga, gydymo patirties yra labai nedaug.

### Pneumonitas ir besiorganizuojanti pneumonija

Pranešta apie pneumonito ir besiorganizuojančios pneumonijos atvejus (kai kuriuos mirtinus), vartojant idelalisibą. Pacientams, kuriems pasireiškia sunkių plaučių reiškinų, idelalisibo skyrimą reikia sustabdyti ir įvertinti reiškinų priežastį. Nustačius vidutinio sunkumo ar sunkų simptominių pneumonitą arba besiorganizuojančią pneumoniją, reikia pradėti atitinkamą gydymą ir galutinai nutraukti idelalisibo vartojimą.

### Stivenso-Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė

Vartojant idelalisibą kartu su kitais vaistiniais preparatais, susijusiais su Stivenso-Džonsono sindromu (SDS) ir toksine epidermio nekrolize (TEN), pranešta apie šių sindromų atvejus, pasibaigusius mirtimi. Jeigu įtariamas SDS arba TEN, reikia nedelsiant laikinai nutraukti idelalisibo vartojimą ir atitinkamai gydyti pacientą.

### CYP3A induktoriai

Vartojant kartu su CYP3A induktoriais, pvz., rifampicinu, fenitoinu, jonažole (lot. *Hypericum perforatum*) arba karbamazepinu, gali sumažėti idelalisibo ekspozicija. Kadangi dėl sumažėjusios idelalisibo koncentracijos plazmoje gali sumažėti jo veiksmingumas, vartoti Zydelig kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A4 induktoriais reikia vengti (žr. 4.5 skyrių).

### CYP3A substratai

Pagrindinis idelalisibo metabolitas GS-563117 yra stiprus CYP3A4 inhibitorius. Taigi idelalisibas gali sąveikauti su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP3A, dėl ko gali padidėti kito preparato koncentracija serume (žr. 4.5 skyrių). Kai idelalisibas vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, reikia perskaityti kitų vaistinių preparatų charakteristikų santraukose (PCS) pateikiamas vartojimo kartu su CYP3A4 inhibitoriais rekomendacijas. Reikia vengti vartoti idelalisibą kartu su CYP3A substratais, dėl kurių gali atsirasti sunkios ir (arba) gyvybei pavojingos nepageidaujamos reakcijos (pvz., alfuzozinu, amjodaronu, cisapridu, pimozidu, chinidinu, ergotaminu, dihidroergotaminu, kvetiapiu, lovastatinu, simvastatinu, sildenafiliu, midazolamu, triazolamu), ir, jei galima, vartoti kitus vaistinius preparatus, kurie yra mažiau jautrūs CYP3A4 slopinimui.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, rekomenduojama intensyvi nepageidaujamų reakcijų stebėseną, nes šiai populiacijai, ypač pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, tikėtina didesnė ekspozicija. Pacientai, sergantys sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, į idelalisibo klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Rekomenduojama šiai populiacijai Zydelig skirti atsargiai.

### Lėtinis hepatitas

Idelalisibo vartojimo pacientams, sergantiems lėtiniu aktyviu hepatitu, įskaitant virusinį hepatitą, tyrimų neatlikta. Pacientams, sergantiems aktyviu hepatitu, Zydelig reikia skirti atsargiai.

### Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterims reikia naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą idelalisibo vartojimo metu ir 1 mėnesį po gydymo baigimo (žr. 4.6 skyrių). Hormoninius kontraceptikus vartojančios moterys turi papildomai naudoti barjerinį metodą kaip antrą kontracepcijos metodą, kadangi kol kas nežinoma, ar idelalisibas gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą.

### Pagalbinės medžiagos

Zydelig sudėtyje yra azodažiklio saulėlydžio geltonojo FCF (E110), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika**

Daugiausiai idelalisibo metabolizuojama dalyvaujant aldehydoksidazei, kiek mažiau – dalyvaujant CYP3A ir gliukuroninant (UGT1A4). Pagrindinis jo metabolitas – GS-563117, kuris nėra farmakologiškai veiklus. Idelalisibas ir GS-563117 yra P-gp ir BCRP substratai.

### Kitų vaistinių preparatų poveikis idelalisibo farmakokinetikai

#### *CYP3A induktoriai*

Klinikinis vaistų sąveikos tyrimas parodė, kad skiriant vieną 150 mg idelalisibo dozę kartu su rifampicinu (stipriu CYP3A induktoriumi) idelalisibo  $AUC_{inf}$  sumažėjo ~75 %. Zydelig skirti kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A induktoriais, pvz., rifampicinu, fenitoinu, jonažole arba karbamazepinu, reikia vengti, nes gali sumažėti veiksmingumas (žr. 4.4 skyrių).

#### *CYP3A ir (arba) P-gp inhibitoriai*

Klinikinis vaistų sąveikos tyrimas parodė, kad skiriant vieną 400 mg idelalisibo dozę kartu su ketokonazolu (stipriu CYP3A, P-gp ir BCRP inhibitoriumi), vartojamu 400 mg vieną kartą per parą, 26 % padidėjo idelalisibo  $C_{max}$  ir 79 % padidėjo jo  $AUC_{inf}$ . Manoma, kad vartojant kartu su CYP3A arba P-gp inhibitoriais, idelalisibo pradinės dozės keisti nereikia, tačiau rekomenduojama intensyvi nepageidaujamų reakcijų stebėseną.

### Idelalisibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

#### *CYP3A substratai*

Pagrindinis idelalisibo metabolitas GS-563117 yra stiprus CYP3A inhibitorius. Klinikinis vaistų sąveikos tyrimas parodė, kad idelalisibo skiriant kartu su midazolamu (jautriu CYP3A substratu) dėl GS-563117 atliekamo CYP3A slopinimo ~140 % padidėjo midazolamo  $C_{max}$  ir ~440 % padidėjo jo  $AUC_{inf}$ . Idelalisibo skiriant kartu su CYP3A substratais, gali padidėti jų sisteminė ekspozicija ir sustiprėti arba pailgėti jų terapinis aktyvumas bei nepageidaujamos reakcijos. *In vitro* CYP3A4 slopinimas buvo negrįžtamas, todėl tikėtina, kad sustabdžius idelalisibo vartojimą fermentų aktyvumas vėl taps normalus po kelių dienų.

Galima sąveika tarp idelalisibo ir kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A substratai, pateikiama 1 lentelėje (padidėjusi koncentracija pažymėta „↑“). Šis sąrašas nėra išsamus, tai yra tik gairės. Apskritai reikia perskaityti kitų vaistinių preparatų charakteristikų santraukose (PCS) pateikiamas vartojimo kartu su CYP3A4 inhibitoriais rekomendacijas (žr. 4.4 skyrių).

**1 lentelė. Sąveika tarp idelalisibo ir kitų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A substratai**

<b>Vaistinis preparatas</b>	<b>Tikėtinas idelalisibo poveikis vaistų koncentracijai</b>	<b>Klinikinės rekomendacijos, taikomos vartojimui kartu su idelalisibu</b>
<b>ALFA 1 ADRENORECEPTORIŲ ANTAGONISTAI</b>		
Alfuzozinas	↑ koncentracija serume	Idelalisibo negalima vartoti kartu su alfuzozinu.
<b>ANALGETIKAI</b>		
Fentanilis, alfentanilis, metadonas, buprenorfinas ar naloksonas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama atsargiai stebėti nepageidaujamas reakcijas (pvz., kvėpavimo slopinimą, sedaciją).
<b>VAISTINIAI PREPARATAI NUO ARITMIJOS</b>		
Amjodaronas, chinidinas	↑ koncentracija serume	Idelalisibo negalima vartoti kartu su amjodaronu arba chinidinu.
Bepiridilis, dizopiramidas, lidokainas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama kliniškai stebėti.
<b>VAISTINIAI PREPARATAI NUO VĖŽIO</b>		
Tirozinkinazės inhibitoriai, tokie kaip dasatinibas ir nilotinibas, taip pat vinkristinas ir vinblastinas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama atidžiai stebėti šių vaistinių preparatų nuo vėžio toleravimą.
<b>ANTIKOAGULIANTAI</b>		
Varfarinas	↑ koncentracija serume	Vartojant kartu su idelalisibu ir po to nutraukus gydymą, rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).
<b>VAISTINIAI PREPARATAI NUO TRAUKULIŲ</b>		
Karbamazepinas	↑ koncentracija serume	Reikia stebėti vaistų nuo traukulių koncentraciją.
<b>ANTIDEPRESANTAI</b>		
Trazodonas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama atidžiai titruoti antidepresanto dozę ir stebėti organizmo reakciją į antidepresantus.
<b>VAISTINIAI PREPARATAI NUO PODAGROS</b>		
Kolchicinas	↑ koncentracija serume	Gali reikėti mažinti kolchicino dozę. Idelalisibo negalima vartoti kartu su kolchicinu pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija yra sutrikusi.
<b>ANTIHIPERTENZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Amlodipinas, diltiazemas, felodipinas, nifedipinas, nikardipinas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama kliniškai stebėti terapinį poveikį ir nepageidaujamas reakcijas.
<b>PRIEŠINFEKČINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
<b>Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai</b>		
Ketokonazolas, itrakonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama kliniškai stebėti.
<b>Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai</b>		
Rifabutinas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama daugiau stebėti, ar nepasireiškia su rifabutinu susijusių nepageidaujamos reakcijos, įskaitant neutropeniją ir uveitą.
<b>HCV proteazės inhibitoriai</b>		
Bocepreviras, telapreviras	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama kliniškai stebėti.

<b>Vaistinis preparatas</b>	<b>Tikėtinas idelalisibo poveikis vaistų koncentracijai</b>	<b>Klinikinės rekomendacijos, taikomos vartojimui kartu su idelalisibu</b>
<b>Makrolidų grupės antibiotikai</b>		
Klaritromicinas, telitromicinas	↑ koncentracija serume	Pacientams, kurių inkstų funkcija normali arba kurie serga lengvu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas [CrCl] 60-90 ml/min), klaritromicino dozės keisti nereikia. Rekomenduojama kliniškai stebėti pacientus, kurių CrCl < 90 ml/min. Pacientams, kurių CrCl < 60 ml/min, reikia apsvarstyti gydymo antibakteriniais vaistiniais preparatais galimybę.  Rekomenduojama kliniškai stebėti telitromicino poveikį.
<b>ANTIPSICHOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI AR NEUROLEPTIKAI</b>		
Kvetiapinas, pimozidas	↑ koncentracija serume	Idelalisibo negalima vartoti kartu su kvetiapinu arba pimozidu.  Galima apsvarstyti, ar nereikia skirti kitų vaistinių preparatų, pvz., olanzapino.
<b>ENDOTELINO RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI</b>		
Bozentanas	↑ koncentracija serume	Reikia imtis atsargumo priemonių ir atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia toksinis poveikis, susijęs su bozentano vartojimu.
<b>PAPRASTOSIOS SKALSĖS ALKALOIDAI</b>		
Ergotaminas, dihidroergotaminas	↑ koncentracija serume	Idelalisibo negalima vartoti kartu su ergotaminu arba dihidroergotaminu.
<b>SKRANDŽIO IR ŽARNYNO MOTORIKĄ GERINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Cisapridas	↑ koncentracija serume	Idelalisibo negalima vartoti kartu su cisapridu.
<b>GLIUKOKORTIKOIDAI</b>		
Inhaliaciniai arba į nosį vartojami kortikosteroidai: budezonidas, flutikazonas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama kliniškai stebėti.
Geriamasis budezonidas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama kliniškai stebėti, ar nesustiprėjo kortikosteroidų poveikiui būdingi požymiai arba simptomai.
<b>HMG Co-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI</b>		
Lovastatinas, simvastatinas	↑ koncentracija serume	Idelalisibo negalima vartoti kartu su lovastatinu arba simvastatinu.
Atorvastatinas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama kliniškai stebėti ir galima apsvarstyti mažiausios pradinės atorvastatino dozės skyrimą. Kitu atveju galima apsvarstyti, ar nereikia pakeisti gydymo pravastatinu, rozuvastatinu arba pitavastatinu.



Vaistinis preparatas	Tikėtinas idelalisibo poveikis vaistų koncentracijai	Klinikinės rekomendacijos, taikomos vartojimui kartu su idelalisibu
<b>IMUNOSUPRESANTAI</b>		
Ciklosporinas, sirolimuzas, takrolimuzas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama stebėti gydomąjį poveikį.
<b>ĮKVEPIAMASIS BETA AGONISTAS</b>		
Salmeterolis	↑ koncentracija serume	Salmeterolio ir idelalisibo kartu vartoti nerekomenduojama. Jų derinys gali padidinti širdies ir kraujagyslių nepageidaujimų reiškinį riziką, susijusių su salmeterolio vartojimu, įskaitant QT intervalo pailgėjimą, palpitacijas ir sinusinę tachikardiją.
<b>FOSFODIESTERAZĖS INHIBITORIAI</b>		
Sildenafilis	↑ koncentracija serume	Arterinei plaučių hipertenzijai gydyti: idelalisibo negalima vartoti kartu su sildenafiliu;
Tadalafilis	↑ koncentracija serume	kartu vartoti tadalafilį ir idelalisibą, reikia atsargiai, pavyzdžiui, gali reikėti sumažinti dozę.
Sildenafilis, tadalafilis	↑ koncentracija serume	Erekcijos disfunkcijai gydyti: skirti su idelalisibu kartu vartoti sildenafilį arba tadalafilį reikia ypač atsargiai ir gali reikėti sumažinti dozę bei daugiau stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujami reiškiniai.
<b>RAMINAMIEJI IR / AR MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Midazolamas (geriamasis), triazolamas	↑ koncentracija serume	Idelalisibo negalima vartoti kartu su midazolamu (geriamuoju) arba triazolamu.
Buspironas, klorazepatas, diazepam, estazolamas, flurazepamas, zolpidemas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama stebėti raminamųjų ir / ar migdomųjų vaistinių preparatų koncentraciją ir gali reikėti sumažinti dozę.

#### *CYP2C8 substratai*

*In vitro* idelalisibas slopina ir indukuoja CYP2C8, tačiau nėra žinoma, ar šis poveikis pasireiškia *in vivo* CYP2C8 substratams. Zydelig skirti kartu su siauro terapinio indekso vaistais, kurie yra CYP2C8 substratai (paklitakselis), reikia atsargiai.

#### *Indukuojamų fermentų (pvz., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ir UGT) substratai*

*In vitro* idelalisibas buvo kelių fermentų induktorius ir rizikos, kad gali sumažėti indukuojamų fermentų, tokių kaip CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ir UGT, substratų ekspozicija ir todėl sumažėti jų veiksmingumas, atmesti negalima. Zydelig skirti kartu su siauro terapinio indekso vaistais, kurie yra šių fermentų substratai (varfarinas, fenitoinas, S-mefenitoinas), reikia atsargiai.

#### *BCRP, OATP1B1, OATP1B3 and P-gp substratai*

Sveikiems tiriamiesiems kartu vartojant idelalisibą daugkartinėmis 150 mg du kartus per parą dozėmis, rozuvastatino (AUC 90 % PI: 87, 121) ir digoksino (AUC 90 % PI: 98, 111) ekspozicija buvo panaši; tai rodo, kad idelalisibas kliniškai reikšmingo slopinamojo poveikio BCRP, OATP1B1/1B3 arba sisteminiam P-gp neturi. P-gp slopinimo virškinimo trakte, dėl kurio gali padidėti

jautrių žarnyno P-gp substratų, tokių kaip dabigatrano eteksilatas, ekspozicija, rizikos atmesti negalima.

#### Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingo amžiaus moterys

Remiantis patirtimi su gyvūnais, idelalisibas gali pakenkti vaisiui. Moterims reikia vengti pastoti Zydelig vartojimo metu ir 1 mėnesį po gydymo baigimo. Todėl vaisingo amžiaus moterims reikia naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą Zydelig vartojimo metu ir 1 mėnesį po gydymo baigimo. Kol kas nežinoma, ar idelalisibas gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl hormoninius kontraceptikus vartojančios moterys turi papildomai naudoti barjerinį metodą kaip antrą kontracepcijos metodą.

#### Nėštumas

Duomenų apie idelalisibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Zydelig nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

#### Žindymas

Nežinoma, ar idelalisibas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams/kūdikiams negalima atmesti.

Gydymo Zydelig metu žindymą reikia nutraukti.

#### Vaisingumas

Duomenų apie idelalisibo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais rodo galimą kenksmingą idelalisibo poveikį vaisingumui ir vaisiaus vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Zydelig gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo savybių santrauka

Nepageidaujamos reakcijos įvertintos remiantis dviem 3-iosios fazės tyrimais (tyrimu 312-0116 bei tyrimu 312-0119) ir šešiais 1-osios ir 2-osios fazės tyrimais. Tyrimas 312-0116 buvo atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame 110 tiriamųjų, kuriems anksčiau buvo gydoma LLL, vartojo idelalisibą + rituksimabą. Taip pat šiame tyrime dalyvavę 86 tiriamieji, kurie buvo paskirti į placebo + rituksimabo grupę, toliau tęstinės tyrimo (tyrimo 312-0117) fazės metu vartojo vien idelalisibą. Tyrimas 312-0119 buvo atsitiktinių imčių kontroliuojamas atvirasis tyrimas, kuriame 173 tiriamieji, kuriems anksčiau buvo gydoma LLL, vartojo idelalisibą + ofatumumabą. 1-osios ir 2-osios fazės tyrimuose buvo vertinamas idelalisibo saugumas iš viso 535 tiriamiesiems, sergantiems piktybinėmis kraujo ligomis, iš kurių 399 tiriamieji vartojo vien idelalisibą (įvairias dozes), o 136 tiriamųjų idelalisibą vartojo kartu su monokloniniu antikūnu prieš CD20 (rituksimabu arba ofatumumabu).

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų į vaistą, apie kurias pranešta vartojant idelalisibą vieną arba kartu su monokloniniais antikūnais prieš CD20 (rituksimabu arba ofatumumabu), sąrašas pateikiamas 2 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos pateiktos pagal organų sistemų klasę, ir dažnį. Dažnis

apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

## 2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų su piktybinėmis kraujo ligomis sergančiais tiriamaisiais, vartojančiais idelalisibą, metu

Reakcija	Bet koks laipsnis	$\geq 3$ laipsnis
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>		
Infekcijos (įskaitant <i>Pneumocystis jirovecii</i> sukeltą plaučių uždegimą ir CMV)*	Labai dažni	Labai dažni
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>		
Neutropenija	Labai dažni	Labai dažni
Limfocitozė**	Labai dažni	Dažni
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		
Plaučių uždegimas	Dažni	Dažni
Besiorganizuojanti pneumonija	Nedažni	Nedažni
<i>Virškinimo trakto sutrikimai:</i>		
Viduriavimas ir (arba) kolitas	Labai dažni	Labai dažni
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataky sutrikimai</i>		
Transaminazių aktyvumo padidėjimas	Labai dažni	Labai dažni
Kepenų ląstelių pažeidimas	Dažni	Dažni
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		
Bėrimas***	Labai dažni	Dažni
Stivenso-Džonsono sindromas / toksinė epidermio nekrolizė	Reti	Reti
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>		
Karščiavimas	Labai dažni	Dažni
<i>Tyrimai</i>		
Padidėjęs trigliceridų kiekis	Labai dažni	Dažni

\* Apima oportunistines infekcijas, taip pat bakterines bei virusines infekcijas, tokias kaip plaučių uždegimas, bronchitas ir sepsis.

\*\* Jei nėra kitų klinikinių duomenų, idelalisibo sukelta limfocitozė neturi būti laikoma progresuojančios ligos požymiu (žr. 5.1 skyrių).

\*\*\* Įskaitant šiuos tinkamiausius terminus: eksfoliacinį dermatitą, bėrimą, eriteminį bėrimą, generalizuotą bėrimą, makulinį bėrimą, makulopapulinį bėrimą, papulinį bėrimą, bėrimą su niežėjimu, odos sutrikimą ir eksfoliacinį bėrimą.

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### *Infekcijos (žr. 4.4 skyrių)*

Idelalisibo klinikinių tyrimų metu idelalisibo grupėse nustatytas didesnis bendras infekcijų, įskaitant 3 ir 4 laipsnio infekcijas, dažnis, palyginti su kontrolinėmis grupėmis. Dažniausiai pasireiškė kvėpavimo sistemos infekcijos ir sepsio reiškiniai. Daugeliu atvejų patogeninis mikroorganizmas nebuvo identifikuotas, tačiau tarp identifikuotų buvo įprasti ir oportunistiniai patogeniniai mikroorganizmai, įskaitant PJP ir CMV. Beveik visais atvejais PJP infekcija, įskaitant pasibaigusią mirtimi, pasireiškė, kai nebuvo taikyta PJP profilaktika. Buvo PJP atvejų, nustatytų nutraukus gydymą idelalisibu.

#### *Bėrimas*

Bėrimas paprastai buvo lengvas arba vidutinio sunkumo, dėl jo gydymą nutraukti reikėjo maždaug 1,7 % tiriamųjų. Tyrimų 312-0116/0117 ir 312-0119 metu bėrimas (nustatytas kaip eksfoliacinis dermatitas, bėrimas, eriteminis bėrimas, generalizuotas bėrimas, makulinis bėrimas, makulopapulinis bėrimas, papulinis bėrimas, bėrimas su niežėjimu ir odos sutrikimas) pasireiškė 28,3 % tiriamųjų, kurie vartojo idelalisibą + monokloninį antikūną prieš CD20 (rituksimabą arba ofatumumabą), bei 7,7 % tiriamųjų, kurie vartojo vien monokloninį antikūną prieš CD20 (rituksimabą arba

ofatumumabą). Iš jų 4,9 % tiriamųjų, kurie vartojo idelalisibą + monokloninį antikūną prieš CD20 (rituksimabą arba ofatumumabą), ir 1,0 % tiriamųjų, kurie vartojo vien monokloninį antikūną prieš CD20 (rituksimabą arba ofatumumabą), pasireiškė 3-iojo laipsnio bėrimas, nė vienam tiriamajam nenustatyta 4-ojo laipsnio nepageidaujamų reiškinių. Bėrimas paprastai praėjo taikant gydymą (pvz., vietiniais ir (arba) geriamaisiais steroidais, difenhidraminu) bei nutraukus vartojimą sunkiais atvejais (žr. 5.3 skyriaus skirsnį „Fototoksiškumas“).

*Stivenso-Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė (žr. 4.4 skyrių)*

Vartojant idelalisibą kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais (bendamustinu, rituksimabu, alopurinoliu ir amoksicilinu), susijusiais su SDS ir TEN, retai nustatyti šių sindromų atvejai. Vartojant tokį vaistinių preparatų derinį, SDS arba TEN pasireiškė per vieną mėnesį, ir buvo atvejų, pasibaigusių mirtimi.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

## 4.9 Perdozavimas

Perdozavus vaistinio preparato reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių). Zydelig perdozavimo gydymą sudaro bendrosios palaikomios priemonės, įskaitant pagrindinių gyvybinių organizmo būklės rodiklių ir paciento klinikinės būklės stebėjimą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti antinavikiniai vaistai, ATC kodas – **L01XX47**

Veikimo mechanizmas

Idelalisibas slopina fosfatidilinozitolio-3 kinazę p110δ (PI3Kδ), kurios aktyvumas būna labai padidėjęs esant B ląstelių piktybinėms ligoms ir kuri yra labai svarbi įvairiuose signalų perdavimo procesuose, skatinančiuose piktybinių B ląstelių vešėjimą, gyvavimą, išitvirtinimą ir išsilaikymą limfoidiniuose audiniuose ir kaulų čiulpuose. Idelalisibas – tai atrankusis adenozin-5' trifosfato (ATP) jungimosi su kataliziniu PI3Kδ domenu inhibitorius, sąlygojantis svarbiausio lipidų antrinio signalų perdaviklio fosfatidilinozitolio fosforilavimo slopinimą ir Akt (proteinkinazės B) fosforilavimo prevenciją.

Idelalisibas skatina ląstelių linijų, gautų iš piktybinių B ląstelių ir pirminių vėžinių ląstelių apoptozę ir slopina jų vešėjimą. Slopindamas chemokinių receptorių CXCR4 ir CXCR5 atliekamą signalų perdavimą, skatinamą atitinkamai chemokinių CXCL12 ir CXCL13, idelalisibas slopina piktybinių B ląstelių išitvirtinimą ir išsilaikymą naviko mikroaplinkoje, įskaitant limfoidinius audinius ir kaulų čiulpus.

Klinikinių tyrimų metu atsparumo gydymui idelalisibu atsiradimo mechanistinių paaiškinimų nerasta. Toliau tai tirti dabar vykdomų B ląstelių piktybiškumo tyrimų metu neplanuojama.

Farmakodinaminis poveikis

*Elektrokardiograma*

Idelalisibo (150 mg ir 400 mg) poveikis QT/QTc intervalui buvo vertinamas kryžminiame tyrime, kontroliuojamame placebo ir teigiama kontroline medžiaga (400 mg moksifloksacino); tyrime dalyvavo 40 sveikų tiriamųjų. Vartojant dozėmis, 2,7 karto didesnėmis už maksimalią rekomenduojamą dozę, idelalisibas QT/QTc intervalo nepailgino (t. y. pailgėjimas < 10 ms).

## *Limfocitozė*

Pradedant gydymą idelalisibu, buvo pastebėta laikino limfocitų kiekio padidėjimo (t. y.  $\geq 50\%$  nuo pradinio lygmens ir absoliutaus limfocitų kiekio padidėjimo iki daugiau kaip 5 000/mikrolitre) atvejų. Tai pasireiškia maždaug dviem trečdaliams LLL sergančių pacientų, kuriems taikoma idelalisibo monoterapija, ir ketvirtadaliui LLL sergančių pacientų, kuriems taikoma sudėtinė idelalisibo terapija. Limfocitozė, kurios nelydi kiti simptomai, paprastai prasideda per pirmąsias 2 idelalisibo terapijos savaites ir dažnai yra susijusi su limfadenopatijos palengvėjimu. Pastebėta limfocitozė yra farmakodinaminis poveikis ir, jei nėra kitų klinikinių duomenų, ji neturi būti laikoma progresuojančios ligos požymiu.

## Klinikinis veiksmingumas sergant lėtine limfocitine leukemija

### *Idelalisibas derinyje su rituksimabu*

Tyrimas 312–0116 buvo 3-iosios fazės, atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 220 anksčiau gydyta LLL sergančių tiriamųjų, kuriems reikėjo gydymo, tačiau kurie nebuvo laikomi tinkamais citotoksinei chemoterapijai. Tiriamiesiems atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo skirta vartoti 8 ciklus rituksimabą (pirmasis ciklas – 375 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto (KPP), vėlesni ciklai – 500 mg/m<sup>2</sup> KPP) kartu su per burną vartojamu placebo du kartus per parą arba su 150 mg idelalisibo du kartus per parą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Amžiaus mediana buvo 71 metai (diapazonas: nuo 47 iki 92). 78,2 % tiriamųjų buvo vyresni nei 65 metų; 65,5 % buvo vyrai; 90,0 % buvo baltaodžiai; 64,1 % pacientams liga buvo III arba IV stadijos pagal *Rai* klasifikaciją, o 55,9 % – C stadijos pagal *Binet* klasifikaciją. Daugumai tiriamųjų buvo nustatyta neigiamų citogenetinių prognozės veiksnių: 43,2 % – delecija 17p chromosomoje ir (arba) 53-iojo naviko baltymo (angl. *tumour protein 53, TP53*) mutacija, o 83,6 % – nemutavę genai sunkiosios imunoglobulino grandinės kintamojoje (angl. *immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV*) srityje. Trukmės mediana nuo LLL diagnozės iki atsitiktinės imties sudarymo buvo 8,5 metų. Tiriamųjų bendrojo ligotumo skalės (angl. *Cumulative Illness Rating Scale, CIRS*) rodiklio mediana buvo 8. Anksčiau taikytų gydymo būdų mediana buvo 3,0. Beveik visi (95,9 %) tiriamieji anksčiau buvo gydyti monokloniniais antikūnais prieš CD20. Pagrindinis vertinamosios baigties kriterijus buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP). Veiksmingumo rezultatai apibendrinami 3 ir 4 lentelėse. IBLP Kaplano ir Mejerio (*Kaplan-Meier*) kreivė pateikiama 1 pav.

Gydymas idelalisibu + rituksimabu, palyginti su gydymu placebo + rituksimabu, sąlygojo statistiškai ir kliniškai reikšmingą fizinės būklės, socialinės gerovės ir funkcinės būklės pagerėjimą, taip pat Vėžio gydymo funkcinio įvertinimo leukemijai specifinėse poskalėse: leukemijos (FACT-LEU) vertinimo priemonėse ir statistiškai bei kliniškai reikšmingą nerimo, depresijos ir įprastos veiklos pagerėjimą, vertinant pagal EuroQoL penkių funkcijų vertinimo (EQ-5D) klausimyną.

### 3 lentelė. Tyrimo 312–0116 veiksmingumo rezultatai

	<b>Idelalisibas + R</b> <b>N = 110</b>	<b>Placebas + R</b> <b>N = 110</b>
<b>IBLP</b> mediana (mėn.) (95 % PI)	19,4 (12,3; NP)	6,5 (4,0; 7,3)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,15 (0,09; 0,24)	
P vertė	< 0,0001	
<b>BAR*</b> n (%) (95 % PI)	92 (83,6 %) (75,4; 90,0)	17 (15,5 %) (9,3; 23,6)
Šansų santykis (95 % PI)	27,76 (13,40; 57,49)	
P vertė	< 0,0001	
<b>LAR**</b> n/N (%) (95 % PI)	102/106 (96,2 %) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7 %) (2,7; 13,4)
Šansų santykis (95 % PI)	225,83 (65,56; 777,94)	
P vertė	< 0,0001	
<b>BI<sup>^</sup></b> mediana (mėn.) (95 % PI)	NP (NP, NP)	20,8 (14,8; NP)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,34 (0,19; 0,60)	
P vertė	0,0001	

PI – pasikliautinis intervalas; R – rituksimabas; n – tiriamųjų, kuriems nustatytas atsakas, skaičius; N – tiriamųjų skaičius grupėje, NP – nepasiekta. IBLP, bendrojo atsako rodiklio (BAR) ir limfmazgių atsako rodiklio (LAR) analizės atliktos atsižvelgiant į nepriklausomo priežiūros komiteto (NPK) vertinimą.

\* BAR – tai tiriamųjų, kuriems nustatytas visiškas atsakas (VA) arba dalinis atsakas (DA), santykinė dalis. Atsakas nustatytas pagal 2013 m. JAV išsamiojo vėžio tinklo (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) atsako kriterijus ir Cheson (2012) kriterijus.

\*\* LAR – tai tiriamųjų, kuriems  $\geq 50\%$  sumažėjo pažymėtųjų pažeidimų didžiausių statmenųjų skersmenų sandaugų suma, santykinė dalis. Į šią analizę įtraukti tik tiriamųjų, kuriems buvo atliktas ir pradinis įvertinimas, ir  $\geq 1$  vertinimui tinkamas įvertinimas po pradinio įvertinimo, duomenys.

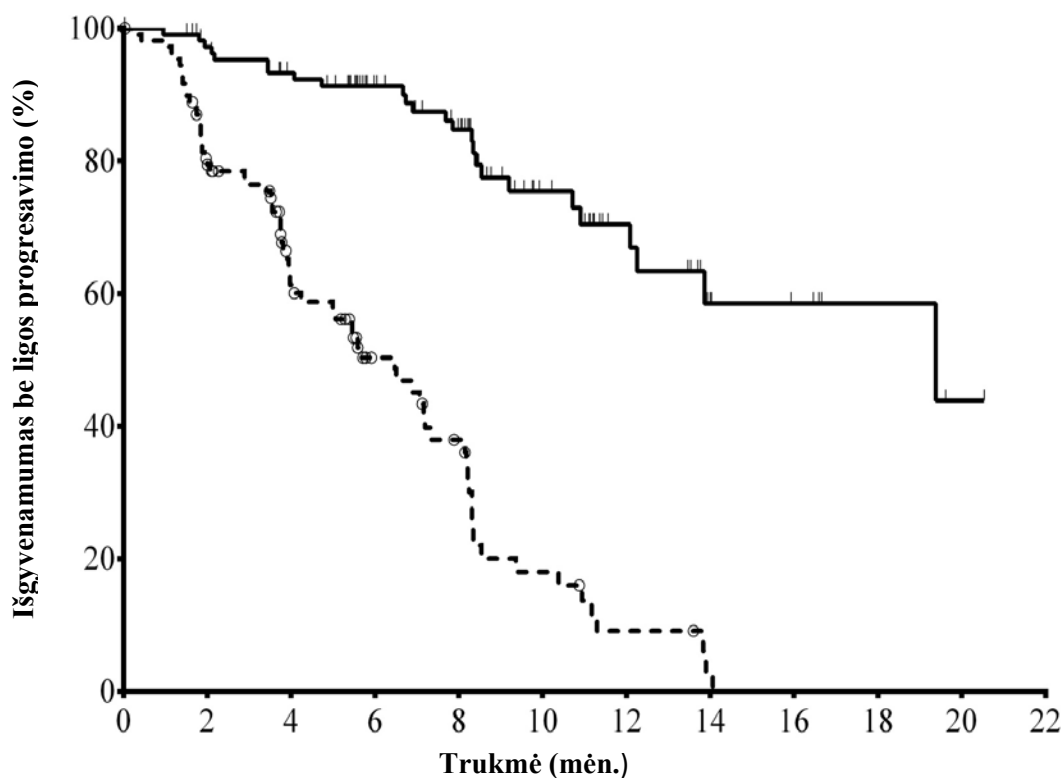
<sup>^</sup> Bendrojo išgyvenamumo (BI) analizė apima duomenis tiriamųjų, kurie vartojo placebą + R tyrimo 312-0116 metu, vėliau vartojo idelalisibą tęstinės tyrimo fazės metu, remiantis ketinamą gydyti tiriamųjų (angl., *intent-to-treat*) analize.

### 4 lentelė. Tyrimo 312-0116 IBLP ir atsako rodiklių suvestinė iš anksto nustatytuose pogrupiuose

	<b>Idelalisibas + R</b>	<b>Placebas + R</b>
<b>17p delecija ir (arba) TP53 mutacija</b>	<b>N = 46</b>	<b>N = 49</b>
IBLP mediana (mėn.) (95 % PI)	NP (12,3; NP)	4,0 (3,7; 5,7)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,13 (0,07; 0,27)	
BAR (95 % PI)	84,8 % (71,1; 93,7)	12,2 % (4,6; 24,8)
<b>Nemutavusi IGHV sritis</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
IBLP mediana (mėn.) (95 % PI)	19,4 (13,9; NP)	5,6 (4,0; 7,2)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,14 (0,08; 0,23)	
BAR (95 % PI)	82,4 % (73,0; 89,6)	15,1 % (8,5; 24,0)
<b>Amžius <math>\geq 65</math> metai</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
IBLP mediana (mėn.) (95 % PI)	19,4 (12,3; NP)	5,7 (4,0; 7,3)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,14 (0,08; 0,25)	
BAR (95 % PI)	84,3 % (75,0; 91,1)	16,9 % (9,5; 26,7)

PI – pasikliautinis intervalas; R – rituksimabas; N – tiriamųjų skaičius grupėje, NP – nepasiekta.

**1 pav. Tyrimo 312-0116 IBLP Kaplano ir Mejerio kreivė (ketinamų gydyti tiriamųjų populiacija)**



N, kuriems kyla rizika (atvejai)

Idelalisibas + 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)
Placebas + 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)

Ištininė linija: idelalisibas + R (N = 110), brūkšninė linija: placebo + R (N = 110)

R – rituksimabas; N – tiriamųjų skaičius grupėje

IBLP analizė atlikta atsižvelgiant į NPK vertinimą. Placebo + R grupės tiriamųjų suvestinė apima duomenis iki pirmosios idelalisibo dozės tęstinės fazės tyrime.

Tyrimo 101-08/99 dalyvavo 64 tiriamieji, sergantys anksčiau negydyta LLL, įskaitant 5 tiriamuosius, sergančius smulkiųjų limfocitų limfoma (SLL). Tiriamieji vartojo idelalisibą 150 mg du kartus per parą ir rituksimabą 375 mg/m<sup>2</sup> KPP per savaitę, 8 dozės. BAR buvo 96,9 %: nustatyta 12 VA (18,8 %) ir 50 – DA (78,1 %), įskaitant 3 VA ir 6 DA tiriamiesiems, turėjusiems 17p deleciją ir (arba) TP53 mutaciją, bei 2 VA ir 34 DA tiriamiesiems, turėjusiems nemutavusią IGHV sritį. Atsako trukmės (AT) mediana nepasiekta.

*Idelalisibas derinyje su ofatumumabu*

Tyrimas 312-0119 buvo 3-iosios fazės, atsitiktinių imčių atvirasis daugiacentris lygiagrečių grupių tyrimas, kuriame dalyvavo 261 išmatuojama limfadenopatija sergantis tiriamasis, kuriam anksčiau buvo gydoma LLL, kuriam buvo reikalingas gydymas ir praėjus < 24 mėnesiams nuo paskutinio ankstesnio gydymo pabaigos nustatytas LLL progresavimas. Tiriamiesiems santykiu 2:1 buvo skirta vartoti 150 mg idelalisibo du kartus per parą ir sulašinti 12 ofatumumabo infuzijų per 24 savaites arba tik 12 ofatumumabo infuzijų per 24 savaites. Pirmoji ofatumumabo infuzija buvo sulašinama 300 mg doze, toliau infuzija buvo lašinama 1 000 mg doze idelalisibo + ofatumumabo grupėje arba 2 000 mg doze vien ofatumumabo grupėje, 7 kartus vartojant dozę kas savaitę, po to 4 kartus kas 4 savaites. Idelalisibas buvo vartojamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Amžiaus mediana buvo 68 metai (diapazonas: nuo 61 iki 74), 64,0 % tiriamųjų buvo vyresni nei 65 metų; 71,3 % buvo vyrai ir 84,3 % buvo baltaodžiai; 63,6 % liga buvo III arba IV stadijos pagal Rai klasifikaciją ir 58,2 % – C stadijos pagal Binet klasifikaciją. Daugumai tiriamųjų buvo nustatyta neigiamų citogenetinių prognozės veiksnių: 39,5 % – delecija 17p chromosomoje ir (arba) TP53

mutacija, o 78,5 % – nemutavę genai *IGHV* srityje. Trukmės mediana nuo LLL diagnozės iki atsitiktinės imties sudarymo buvo 7,7 metų. Tiriamųjų CIRS mediana buvo 4. Anksčiau taikytų gydymo būdų mediana buvo 3,0. Pagrindinis vertinamosios baigties kriterijus buvo IBLP. Veiksmingumo rezultatai apibendrinami 5 ir 6 lentelėse. IBLP Kaplano ir Mejerio (*Kaplan-Meier*) kreivė pateikiama 2 pav.

**5 lentelė. Tyrimo 312–0119 veiksmingumo rezultatai**

	<b>Idelalisibas + O</b> <b>N = 174</b>	<b>Ofatumumabas</b> <b>N = 87</b>
<b>IBLP</b> mediana (mėn.) (95 % PI)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,27 (0,19; 0,39)	
P vertė	< 0,0001	
<b>BAR*</b> n (%) (95 % PI)	131 (75,3 %) (68,2; 81,5)	16 (18,4 %) (10,9; 28,1)
Šansų santykis (95 % PI)	15,94 (7,8; 32,58)	
P vertė	< 0,0001	
<b>LAR**</b> n/N (%) (95 % PI)	153/164 (93,3 %) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9 %) (1,4; 12,2)
Šansų santykis (95 % PI)	486,96 (97,91; 2 424,85)	
P vertė	< 0,0001	
<b>BI</b> mediana (mėn.) (95 % PI)	20,9 (20,9; NP)	19,4 (16,9; NP)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,74 (0,44; 1,25)	
P vertė	0,27	

PI – pasikliautinis intervalas; O – ofatumumabas; n – tiriamųjų, kuriems nustatytas atsakas, skaičius; N – tiriamųjų skaičius grupėje; NP – nepasiekta. IBLP, bendrojo atsako rodiklio (BAR) ir limfmazgių atsako rodiklio (LAR) analizės atliktos atsižvelgiant į nepriklausomo priežiūros komiteto (NPK) vertinimą.

\* BAR – tai tiriamųjų, kuriems nustatytas visiškas atsakas (VA) arba dalinis atsakas (DA) ir kuriems šis atsakas išliko mažiausiai 8 savaites, santykinė dalis.

\*\* LAR – tai tiriamųjų, kuriems  $\geq 50\%$  sumažėjo pažymėtųjų pažeidimų didžiausių statmenųjų skersmenų sandaugų suma, santykinė dalis. Į šią analizę įtraukti tik tiriamųjų, kuriems buvo atliktas ir pradinis įvertinimas, ir  $\geq 1$  vertinimui tinkamas įvertinimas po pradinio įvertinimo, duomenys.

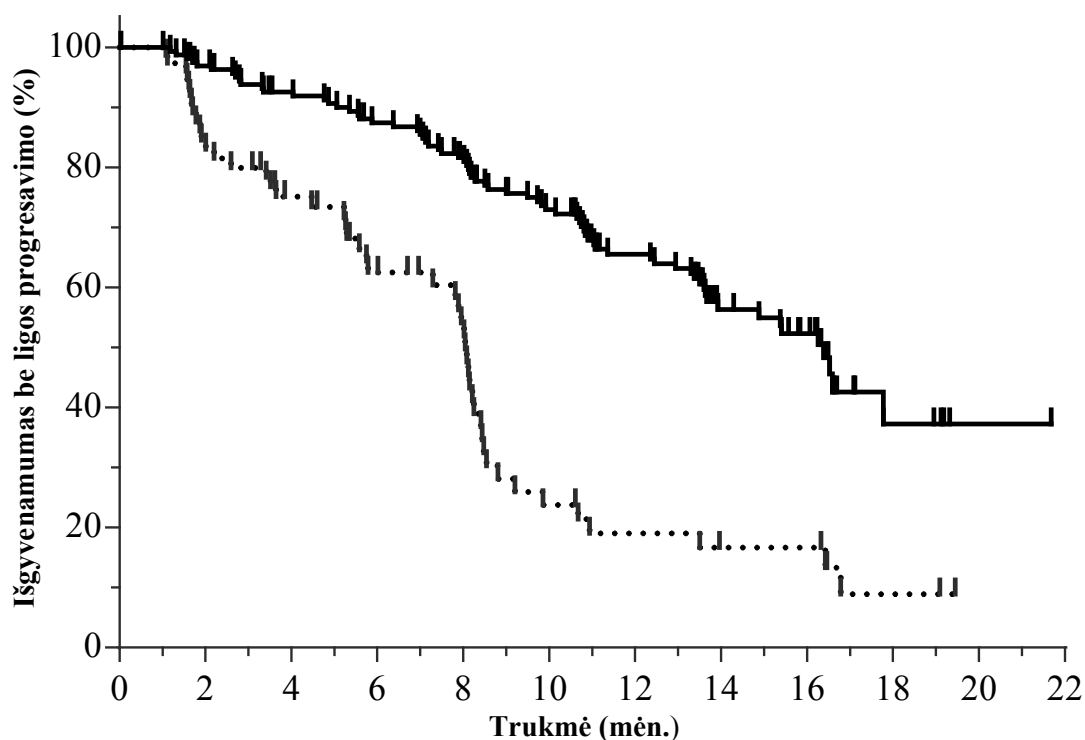
**6 lentelė. Tyrimo 312-0119 IBLP ir atsako rodiklių suvestinė iš anksto nustatytuose pogrupiuose**

	<b>Idelalisibas + O</b> <b>N = 70</b>	<b>Ofatumumabas</b> <b>N = 33</b>
<b>17p delecija/TP53 mutacija</b>		
IBLP mediana (mėn.) (95 % PI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,32 (0,18; 0,57)	
BAR (95 % PI)	72,9 % (60,9; 82,8)	15,2 % (5,1; 31,9)
<b>Nemutavusi IGHV sritis</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 68</b>
IBLP mediana (mėn.) (95 % PI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,25 (0,17; 0,38)	
BAR (95 % PI)	74,5 % (66,3; 81,5)	13,2 % (6,2; 23,6)
<b>Amžius <math>\geq 65</math> metai</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 60</b>
IBLP mediana (mėn.) (95 % PI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,30 (0,19; 0,47)	
BAR (95 % PI)	72,0 % (62,5; 80,2)	18,3 % (9,5; 30,4)

PI – pasikliautinis intervalas; O – ofatumumabas; N – tiriamųjų skaičius grupėje



**2 pav. Tyrimo 312-0119 IBLP Kaplano ir Mejerio kreivė (ketinamų gydyti tiriamųjų populiacija)**



N, kuriems kyla rizika (atvejai)

Idelalisibas + 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)

Ištininė linija: idelalisibas + O (N = 174), brūkšninė linija: ofatumumabas (N = 87)

O – ofatumumabas; N – tiriamųjų skaičius grupėje

**Klinikinis veiksmingumas sergant folikuline limfoma**

Idelalisibo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami vienos grupės daugiacentriame klinikiniame tyrime (tyrimas 101-09), kuriame dalyvavo 125 tiriamieji, sergantys neskausminga B ląstelių ne Hodžkino limfoma (nNHL, įskaitant: FL, n = 72; SLL, n = 28; limfoplazmacitine limfoma/Valdenštrema (*Waldenström*) makroglobulinemija [LPL/VM], n = 10 ir marginalinės zonos limfoma [MZL], n = 15. Visi tiriamieji buvo atsparūs gydymui rituksimabu, o 124 iš 125 tiriamųjų buvo atsparūs bent vienam alkilinančiajam preparatui. Šimtas dvylika (89,6 %) tiriamųjų prieš įtraukimą į tyrimą buvo atsparūs savo paskutiniajam gydymo režimui.

80 (64 %) iš 125 į tyrimą įtrauktų tiriamųjų buvo vyrai, amžiaus mediana buvo 64 metai (diapazonas: nuo 33 iki 87), o 110 (89 %) buvo baltaodžiai. Tiriamieji vartojo 150 mg idelalisibą per burną du kartus per parą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Pagrindinės vertinamosios baigties kriterijus buvo BAR, apibrėžiamas kaip tiriamųjų, kuriems pasiektas VA arba DA, santykinė dalis (remiantis peržiūrėtaisiais piktybinės limfomos atsako į gydymą kriterijais (pagal Cheson). Tiriamiesiems, sergantiems Valdenštrema makroglobulinemija, buvo nustatytas silpnasis atsakas (SA) (remiantis Valdenštrema makroglobulinemijos atsako vertinimu [pagal Owen]). Antrinės vertinamosios baigties kriterijus buvo AT, t. y., laikotarpis nuo pirmojo atsako patvirtinimo (VA, DA arba SA) iki pirmojo ligos progresavimo arba mirties dėl bet kurios priežasties patvirtinimo. Veiksmingumo rezultatų suvestinė pateikiama 7 lentelėje.

**7 lentelė. Tiriamųjų, sergančių FL ir gydytų idelalisibu, atsako suvestinė (NPK vertinimas)**

Charakteristika	Tyrimo tiriamieji n (%)
BAR (folikulinė limfoma)* 95 % PI	39 (54,2) 42,0-66,0
BAR (visi tiriamieji)* 95 % PI	71 (56,8) 47,6-65,6
Atsako kategorija (folikulinė limfoma)* VA DA	6 (8,3) 33 (45,8)

PI – pasikliautinis intervalas; n – tiriamųjų, kuriems nustatytas atsakas, skaičius

\* Atsakas, nustatytas nepriklausomo priežiūros komiteto (NPK), kur BAR = visiškas atsakas (VA) + dalinis atsakas (DA).

Visų tiriamųjų AT mediana buvo 12,5 mėnesio (SLL tiriamiesiems – 12,5 mėnesio, o FL, LPL/VM ir MZL sergantiems tiriamiesiems nepasiekta). Iš 122 tiriamųjų, kuriems rasta išmatuojamų limfmazgių pradinio įvertinimo metu ir po pradinio įvertinimo, 67 tiriamiesiems (54,9 %)  $\geq$  50 % sumažėjo pažymėtų pažeidimų skersmenų sandaugų suma, palyginti su pradiniu įvertinimu. Iš tiriamųjų, kurie į gydymą nereagavo, 10 (8,0 %) liga progresavo kaip geriausias atsakas, o 2 (1,6 %) nebuvo galima vertinti. BI mediana, įskaitant visų 125 tiriamųjų ilgalaikį kontrolinį stebėjimą, buvo 20,3 mėnesio.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti idelalisibo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant subrendusių B ląstelių navikus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

#### Absorbcija

Per burną suvartojus vieną dozę idelalisibo, didžiausia koncentracija plazmoje nustatyta praėjus 2-4 valandoms po dozės suvartojimo valgius ir praėjus 0,5-1,5 valandos po suvartojimo nevalgius.

Po 150 mg idelalisibo vartojimo du kartus per parą vidutinė (diapazonas)  $C_{max}$  ir AUC esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo atitinkamai 1 953 (272; 3 905) ng/ml ir 10 439 (2 349; 29 315) ng•h/ml vartojant idelalisibą ir 4 039 (669; 10 897) ng/ml bei 39 744 (6 002; 119 770) ng•h/ml vartojant GS-563117. Idelalisibo ekspozicija plazmoje ( $C_{max}$  ir AUC) yra maždaug tiesiogiai proporcinga dozės atžvilgiu vartojant nuo 50 mg iki 100 mg ir mažiau nei tiesiogiai proporcinga dozės atžvilgiu vartojant daugiau nei 100 mg.

#### Maisto poveikis

Palyginti su vertėmis, gautomis nevalgius, ankstyvas idelalisibo kapsulės suvartojimas su riebiu maistu  $C_{max}$  nepakeitė, o vidutinė AUC<sub>inf</sub> padidėjo 36 %. Idelalisibą galima vartoti neatsižvelgiant į valgymą.

#### Pasiskirstymas

Nuo 93 % iki 94 % idelalisibo jungiasi su žmogaus plazmos baltymais esant kliniškai būdingai koncentracijai. Vidutinis koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis buvo maždaug 0,5. Tiriamasis idelalisibo pasiskirstymo tūris (vidutinis) buvo maždaug 96 l.

#### Biotransformacija

Daugiausiai idelalisibo metabolizuojama dalyvaujant aldehidoksidazei, kiek mažiau – dalyvaujant CYP3A ir UGT1A4. Pagrindinis ir vienintelis kraujo apytakoje esantis metabolitas GS-563117 PI3Kδ neveikia.

### Eliminacija

Galutinis idelalisibo pusinės eliminacijos laikas po 150 mg idelalisibo vartojimo per burną du kartus per parą buvo 8,2 (diapazonas: 1,9; 37,2) valandos, tariamasis idelalisibo klirensas buvo 14,9 (diapazonas: 5,1; 63,8) l/h. Po vienkartinės 150 mg [<sup>14</sup>C] žymėtojo idelalisibo dozės vartojimo per burną, maždaug 78 % išsiskyrė su išmatomis, o 15 % – su šlapimu. Nepakitęs idelalisibas sudarė 23 % viso radioaktyvumo, pašalinto su šlapimu per 48 valandas, ir 12 % viso radioaktyvumo, pašalinto su išmatomis per 144 valandas.

### In vitro sąveikos duomenys

*In vitro* duomenys parodė, kad idelalisibas neslopina metabolizuojančiųjų fermentų CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A arba UGT1A1 arba nešiklių OAT1, OAT3 arba OCT2.

GS-563117 neslopina metabolizuojančiųjų fermentų CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ar UGT1A1 arba nešiklių P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 arba OCT2.

### Ypatingos populiacijos

#### *Lytis ir rasė*

Populiacijų farmakokinetikos analizės parodė, kad lytis ir rasė kliniškai reikšmingo poveikio idelalisibo arba GS-563117 ekspozicijai neturėjo.

#### *Senyvi žmonės*

Populiacijų farmakokinetikos analizės parodė, kad amžius kliniškai reikšmingo poveikio idelalisibo arba GS-563117 ekspozicijai neturėjo, įskaitant senyvus pacientus (65 metų ir vyresnius), palyginti su jaunesniais tiriamaisiais.

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Buvo atliktas idelalisibo farmakokinetikos ir saugumo tyrimas su sveikais tiriamaisiais ir sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu sergančiais tiriamaisiais (apskaičiuotasis CrCl – nuo 15 iki 29 ml/min.). Po vienkartinės 150 mg dozės nenustatyta kliniškai reikšmingų idelalisibo arba GS-563117 ekspozicijos pokyčių tiriamiesiems, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, palyginti su sveikais tiriamaisiais.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Buvo atliktas idelalisibo farmakokinetikos ir saugumo tyrimas su sveikais tiriamaisiais ir vidutinio sunkumo (*Child-Pugh* B klasės) arba sunkiu (*Child-Pugh* C klasės) kepenų funkcijos sutrikimu sergančiais tiriamaisiais. Po vienkartinės 150 mg dozės idelalisibo AUC (bendra, t. y., susijungusio ir nesusijungusio preparato) buvo ~ 60 % didesnė sergant vidutinio sunkumo ir sunkiu sutrikimu, palyginti su analogiška kontroline grupe. Idelalisibo AUC (nesusijungusio), paskaičiavus jungimosi su baltymais skirtumus, buvo ~80 % (1,8 karto) didesnė sergant vidutinio sunkumo sutrikimu ir ~152 % (2,5 karto) didesnė sergant sunkiu sutrikimu, palyginti su analogiška kontroline grupe.

#### *Vaikų populiacija*

Idelalisibo farmakokinetikos savybės vaikams neištirtos (žr. 4.2 skyrių).

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

### Kartotinių dozių toksiškumas

Idelalisibas sukėlė limfoidinio audinio nykimą blužnyje, užkrūčio liaukoje, limfmazgiuose ir su žarnynu susijusiame limfoidiniame audinyje. Apskritai nuo B limfocitų priklausomos sritys buvo labiau veikiamos nei nuo T limfocitų priklausomos sritys. Žiurkėms idelalisibas gali slopinti nuo T limfocitų priklausomų antikūnių atsakus. Tačiau idelalisibas neslopino normalaus organizmo atsako į *Staphylococcus aureus* ir nesustiprino mielosupresinio ciklofosfamido poveikio. Laikoma, kad idelalisibas plačiu imunosupresiniu aktyvumu nepasižymi.

Idelalisibas žiurkėms ir šunims sukėlė uždegiminių pokyčių. Atliekant iki 4 savaičių trukmės tyrimus su žiurkėmis ir šunimis, kepenų nekrozė nustatyta, kai ekspozicija atitinkamai 7 ir 5 kartus viršijo įprastą ekspoziciją žmogui pagal AUC. Šunims serumo transaminazių aktyvumo padidėjimas koreliavo su kepenų nekroze, tačiau žiurkėms nenustatytas. Atliekant 13 savaičių ar ilgesnius tyrimus, žiurkėms ar šunims sutrikusios kepenų funkcijos ar lėtinio transaminazių aktyvumo padidėjimo nenustatyta.

#### Genotoksiškumas

Idelalisibas nesukėlė mutacijų mikroorganizmų mutagenezės (*Ames*) tyrimo metu, neturėjo klastogeninio poveikio *in vitro* chromosomų pokyčių tyrimo metu naudojant žmogaus periferinio kraujo limfocitus ir nebuvo genotoksiškas *in vivo* tyrime su žiurkių mikrobranduolių ląstelėmis.

#### Kancerogeniškumas

Galimas idelalisibo kancerogeninis poveikis buvo vertinamas 26 savaičių trukmės tyrimo su transgeninėmis RasH2 pelėmis ir 2 metų trukmės tyrimo su žiurkėmis metu. Pelėms idelalisibas nesukėlė kancerogeninio poveikio, kai ekspozicija iki 1,4/7,9 karto (patinams / patelėms) viršijo piktybinėmis kraujoma ligomis sergančių pacientų ekspoziciją, nustatomą du kartus per parą vartojant rekomenduojamą 150 mg dozę. Retais atvejais žiurkių patinams nustatytas su doze susijęs kasos salelių ląstelių navikų padažnėjimas, kai ekspozicija sudarė iki 0,4 žmogaus ekspozicijos, skiriant rekomenduojamą dozę; kai žiurkių patelių ekspozicija sudarė 0,62 ribinės ekspozicijos, panašių rezultatų negauta.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Atliekant poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimus su žiurkėmis, nustatytas persileidimų po įsitvirtinimo gimdoje skaičiaus padidėjimas, sklaidos defektai (uodegos slankstelių ir kai kuriais atvejais taip pat kryžkaulio slankstelių nebuvimas), skeleto sutrikimai bei vaisiaus kūno masės sumažėjimas. Sklaidos defektai nustatyti, kai ekspozicija nuo 12 kartų viršijo ekspoziciją žmogui pagal AUC. Poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi kitoms rūšims tyrimų neatlikta.

Sėklidžių sėklinių latakų degeneracija nustatyta atliekant 2-13 savaičių trukmės kartotinių dozių tyrimus su šunimis ir žiurkėmis, tačiau atliekant 26 savaičių ir ilgesnės trukmės tyrimus nenustatyta. Žiurkių patinų vaisingumo tyrimo metu sumažėjo sėklidės prielipų ir sėklidžių masė, tačiau neigiamo poveikio poravimuisi arba vaisingumo parametrams ir spermatogenezės degeneracijos arba praradimo nenustatyta. Poveikio žiurkių patelių vaisingumui nenustatyta.

#### Fototoksiškumas

Galimo idelalisibo fototoksiškumo vertinimas pelių embriono fibroblastų ląstelių linijoje BALB/c 3T3 buvo nepakankamas dėl citotoksinio poveikio *in vitro* analizėje. Pagrindinis metabolitas GS-563117 gali sustiprinti fototoksiškumą, kai ląsteles tuo pačiu metu veikia UVA šviesa. Yra potenciali rizika, kad idelalisibas, veikiant jo pagrindiniam metabolitui GS-563117, gydomiems pacientams gali sukelti jautrumą šviesai.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Kroskarmeliozės natrio druska

Karboksietilkrakmolo natrio druska

Magnio stearatas

#### Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)

Makrogolis 3350(E1521)

Titano dioksidas (E171)

Talkas (E553B)

Saulėlydžio geltonasis FCF (E110)

#### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

#### **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas, uždengtas polipropileniniu vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kuriame yra 60 plėvelė dengtų tablečių ir susukto poliesterio pluoštas.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 buteliukas.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Airija

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/938/001

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2014 m. rugsėjo 18 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zydelig 150 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg idelalisibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Rožinė, ovali plėvele dengta tabletė, kurios matmenys 10,0 mm × 6,8 mm. Vienoje tabletės pusėje įspaustas įrašas „GSI“, o kitoje – „150“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Zydelig derinyje su monokloniniu antikūnu prieš CD20 (rituksimabu arba ofatumumabu) skirtas lėtinės limfocitinės leukemijos (LLL) gydymui suaugusiems pacientams:

- kuriems buvo taikomas mažiausiai vienas ankstesnis gydymas (žr. 4.4 skyrių) arba
- kaip pirmaeilis gydymas 17p deleciją arba TP53 mutaciją turintiems pacientams, kuriems netinka joks kitas gydymas (žr. 4.4 skyrių).

Zydelig skirtas suaugusių pacientų folikulinės limfomos (FL), kuri yra atspari dviems ankstesnės eilės gydymams, monoterapijai (žr. 4.4 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydyti vaistiniu preparatu Zydelig turi priešvėžinės terapijos taikymo patirties turintis gydytojas.

#### Dozavimas

Rekomenduojama Zydelig dozė yra 150 mg du kartus per parą, vartojant per burną. Gydymą reikia tęsti iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Jeigu pacientas nesuvartojo Zydelig dozės ir po įprasto vartojimo laiko praėjo ne daugiau nei 6 valandos, pacientas turi suvartoti praleistą dozę kaip įmanoma greičiau, o po to tęsti vartojimą įprastu laiku. Jeigu pacientas nesuvartojo dozės ir po įprasto vartojimo laiko praėjo daugiau nei 6 valandos, pacientas neturi vartoti praleistos dozės, o tiesiog tęsti vartojimą įprastu laiku.

#### Dozės keitimas

##### *Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas*

Gydymą Zydelig reikia sustabdyti, jeigu aminotransferazių aktyvumo padidėjimas pasiekė 3-įjį arba 4-ąjį laipsnį (alaninaminotransferazės (ALT) / aspartataminotransferazės (AST) lygis > 5 kartus didesnis nei viršutinė normos riba (VNR)). Vertėms nukritus iki 1-ojo laipsnio arba žemiau jo (ALT / AST ≤ 3 × VNR), gydymą galima tęsti vartojant po 100 mg du kartus per parą.

Reiškiniui nepasikartojus gydantysis gydytojas savo nuožiūra gali vėl padidinti dozę iki 150 mg du kartus per parą.

Reiškiniui pasikartojus gydymą Zydelig reikia sustabdyti, kol vertės nukris iki 1-ojo laipsnio arba žemiau jo; paskui gydytojas savo nuožiūra vėl gali pradėti gydymą 100 mg doze du kartus per parą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### *Viduriavimas ir (arba) kolitas*

Gydymą Zydelig reikia sustabdyti, jeigu pasireiškia 3-iojo arba 4-ojo laipsnio viduriavimas ir (arba) kolitas. Viduriavimui ir (arba) kolitui sumažėjus iki 1-ojo laipsnio arba žemiau jo, gydymą galima tęsti vartojant po 100 mg du kartus per parą. Viduriavimui ir (arba) kolitui nepasikartojus gydantysis gydytojas savo nuožiūra gali vėl padidinti dozę iki 150 mg du kartus per parą (žr. 4.8 skyrių).

#### *Pneumonitas*

Gydymą Zydelig reikia sustabdyti, jeigu įtariamas pneumonitas. Pneumonitui praėjus, jeigu reikia atnaujinti gydymą, gydymą galima tęsti vartojant po 100 mg du kartus per parą. Vidutinio sunkumo ar sunkaus simptominio pneumonito arba besiorganizuojančios pneumonijos (angl. *organising pneumonia*) atveju gydymą Zydelig būtina galutinai nutraukti (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### *Bėrimas*

Gydymą Zydelig reikia sustabdyti, jeigu pasireiškia 3-iojo arba 4-ojo laipsnio bėrimas. Bėrimui sumažėjus iki 1-ojo laipsnio arba žemiau jo, gydymą galima tęsti vartojant po 100 mg du kartus per parą. Bėrimui nepasikartojus gydantysis gydytojas savo nuožiūra gali vėl padidinti dozę iki 150 mg du kartus per parą (žr. 4.8 skyrių).

#### *Neutropenija*

Gydymą Zydelig reikia sustabdyti, kol absoliutusias neutrofilų skaičius (ANS) yra mažesnis nei 500/mm<sup>3</sup>. ANS reikia stebėti bent kartą per savaitę, kol ANS taps  $\geq 500/\text{mm}^3$ , tada gydymą galima tęsti vartojant po 100 mg du kartus per parą (žr. 4.4 skyrių).

ANS nuo 1 000 iki < 1 500/mm <sup>3</sup>	ANS nuo 500 iki < 1 000/mm <sup>3</sup>	ANS < 500/mm <sup>3</sup>
Tęskite gydymą Zydelig.	Tęskite gydymą Zydelig.  Stebėkite ANS bent kartą per savaitę.	Nutraukite gydymą Zydelig.  Stebėkite ANS bent kartą per savaitę, kol ANS taps $\geq 500/\text{mm}^3$ , tada galima tęsti gydymą Zydelig vartojant po 100 mg du kartus per parą.

#### *Ypatingos pacientų populiacijos*

##### *Senyvi žmonės*

Senyviems pacientams ( $\geq 65$  metų) dozės specialiai keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

##### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, sergantiems lengvu, vidutinio sunkumo arba sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

##### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, sergantiems lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, dozės pradėdant gydymą Zydelig keisti nereikia, tačiau rekomenduojama intensyvi nepageidaujamų reakcijų stebėsena (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Nepakanka duomenų, kad būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu. Todėl rekomenduojama šiai populiacijai Zydelig skirti atsargiai ir rekomenduojama intensyvi nepageidaujamų reakcijų stebėsena (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### Vaikų populiacija

Zydelig saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Zydelig skirtas vartoti per burną. Reikia nurodyti pacientams, kad tabletę nurytų visą. Plėvele dengtos tabletės negalima kramtyti arba smulkinti. Plėvele dengtas tabletes galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių).

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### Sunkios infekcijos

Gydymo Zydelig negalima pradėti pacientams, kuriems yra bet kokių esamos sisteminės bakterinės, grybelinės ar virusinės infekcijos požymių.

Vartojant idelalisibą, pasireiškė sunkios ir mirtinos oportunistinės infekcijos, pvz., *Pneumocystis jirovecii* plaučių uždegimas (PJP) ir citomegaloviruso (CMV) infekcija. Todėl viso gydymo idelalisibu metu ir 2-6 mėnesius nutraukus gydymą visiems pacientams reikia skirti PJP profilaktiką. Sprendžiant, kiek truks profilaktika po gydymo, reikia remtis klinicine situacija ir galima atsižvelgti į paciento rizikos veiksnius, pvz., tokius kaip tuo pat metu taikomas gydymas kortikosteroidais ir ilgalaikė neutropenija (žr. 4.8 skyrių).

Viso gydymo metu reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia kvėpavimo takų sutrikimų požymių ir simptomų. Pacientams reikia nurodyti nedelsiant pranešti apie naujus kvėpavimo takų sutrikimų simptomus.

Pacientus, kuriems gydymo idelalisibu pradžioje gauti teigiami CMV serologinių tyrimų rezultatai arba yra kitų akivaizdžių buvusios CMV infekcijos požymių, rekomenduojama reguliariai stebėti atliekant klinikinius ir laboratorinius tyrimus CMV infekcijai nustatyti. Pacientus, kuriems yra CMV viremija be susijusių CMV infekcijos klinikinių požymių, reikia atidžiai stebėti. Pacientams, kuriems yra CMV viremijos požymių ir klinikinių CMV infekcijos požymių, reikia apsvarstyti, ar nereikia laikinai nutraukti idelalisibo vartojimo, kol išnyks infekcija. Jei nusprendžiama, kad tęsiant idelalisibo vartojimą nauda būtų didesnė negu rizika, reikia apsvarstyti, ar nereikia taikyti profilaktinio CMV gydymo.

Pranešta apie progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus idelalisibą vartojusiems pacientams, kai anksčiau arba tuo pačiu metu jiems buvo taikoma su PDL siejama imunosupresantų terapija. Gydytojai turėtų atsižvelgti į PDL galimybę nustatydami diferencinę diagnozę pacientams, turintiems naujų arba blogėjančių neurologinių, kognityvinių arba elgesio požymių ar simptomų. Jeigu įtariama PDL, reikia atlikti tinkamus diagnostinius vertinimus ir laikinai sustabdyti gydymą, kol PDL bus atmesta. Jeigu yra abejonių, reikia apsvarstyti tokias priemones kaip siuntimas pas neurologą ir tinkami PDL diagnostiniai tyrimai, įskaitant MRT skenavimą (geriausia naudojant kontrastinę medžiagą), cerebrospinalinio skysčio ištyrimą ieškant jame JC viruso DNR ir pakartotinius neurologinius vertinimus.

### Neutropenija

Idelalisibu gydomiems pacientams gydymo metu atsirando 3 arba 4 laipsnio neutropenija, įskaitant febrilią neutropeniją. Visiems pacientams reikia stebėti kraujo ląstelių skaičių bent kas 2 savaites pirmuosius 6 gydymo idelalisibu mėnesius ir bent kas savaitę, kai ANS nesiekia  $1\ 000/\text{mm}^3$  (žr. 4.2 skyrių).



### Toksinis poveikis kepenims

Klinikiniuose idelalisibo tyrimuose pastebėtas 3-iojo ir 4-ojo laipsnių ALT ir AST aktyvumo padidėjimas ( $> 5 \times \text{VNR}$ ). Gauta pranešimų ir apie kepenų ląstelių pažeidimą, įskaitant kepenų nepakankamumą. Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimo atvejai paprastai nustatyti per pirmąsias 12 gydymo savaitių ir nutraukus vaistinio preparato vartojimą vertės atsistatydavo (žr. 4.2 skyrių). 26 % pacientų, kuriems buvo atnaujintas gydymas mažesnėmis idelalisibo dozėmis, pakartotinai padidėjo ALT/AST aktyvumas. Jeigu pasireiškia 3-iojo arba 4-ojo laipsnių ALT/AST aktyvumo padidėjimas, gydymą Zydelig reikia laikinai nutraukti ir stebėti kepenų funkciją. ALT/AST aktyvumui sumažėjus iki 1-ojo arba mažesnio laipsnio ( $\text{ALT/AST} \leq 3 \times \text{VNR}$ ), gydymą galima atnaujinti, skiriant mažesnes dozes.

Pirmuosius 3 gydymo mėnesius visiems pacientams reikia stebėti ALT, AST ir bendrojo bilirubino vertes kas 2 savaites, paskui – pagal kliniškes indikacijas. ALT ir (arba) AST padidėjus iki 2-ojo laipsnio arba daugiau, reikia stebėti ALT, AST ir bendrojo bilirubino vertes kas savaitę, kol jos vėl nukris iki 1-ojo laipsnio arba žemiau jo.

### Viduriavimas ir (arba) kolitas

Sunkių su vaistu susijusių kolito atvejų pasireiškė santykinai vėlai (praėjus keliems mėnesiams) po gydymo pradžios, kartais būklė greitai sunkėjo, tačiau nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir papildomai taikant simptominių gydymą (pvz., vaistiniaisiais preparatais nuo uždegimo, kaip antai enteriniu budezonidu), šie reiškiniai praėjo per kelias savaites.

Pacientų, anksčiau sirgusių uždegimine žarnų liga, gydymo patirties yra labai nedaug.

### Pneumonitas ir besiorganizuojanti pneumonija

Pranešta apie pneumonito ir besiorganizuojančios pneumonijos atvejus (kai kuriuos mirtinus), vartojant idelalisibą. Pacientams, kuriems pasireiškia sunkių plaučių reiškiniai, idelalisibo skyrimą reikia sustabdyti ir įvertinti reiškinį priežastį. Nustačius vidutinio sunkumo ar sunkų simptominių pneumonitą arba besiorganizuojančią pneumoniją, reikia pradėti atitinkamą gydymą ir galutinai nutraukti idelalisibo vartojimą.

### Stivenso-Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė

Vartojant idelalisibą kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais, susijusiais su Stivenso-Džonsono sindromu (SDS) ir toksine epidermio nekrolize (TEN), pranešta apie šių sindromų atvejus, pasibaigusius mirtimi. Jeigu įtariamas SDS arba TEN, reikia nedelsiant laikinai nutraukti idelalisibo vartojimą ir atitinkamai gydyti pacientą.

### CYP3A induktoriai

Vartojant kartu su CYP3A induktoriais, pvz., rifampicinu, fenitoinu, jonažole (lot. *Hypericum perforatum*) arba karbamazepinu, gali sumažėti idelalisibo ekspozicija. Kadangi dėl sumažėjusios idelalisibo koncentracijos plazmoje gali sumažėti jo veiksmingumas, vartoti Zydelig kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A4 induktoriais reikia vengti (žr. 4.5 skyrių).

### CYP3A substratai

Pagrindinis idelalisibo metabolitas GS-563117 yra stiprus CYP3A4 inhibitorius. Taigi idelalisibas gali sąveikauti su vaistiniaisiais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP3A, dėl ko gali padidėti kito preparato koncentracija serume (žr. 4.5 skyrių). Kai idelalisibas vartojamas kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais, reikia perskaityti kitų vaistinių preparatų charakteristikų santraukose (PCS) pateikiamas vartojimo kartu su CYP3A4 inhibitoriais rekomendacijas. Reikia vengti vartoti idelalisibą kartu su CYP3A substratais, dėl kurių gali atsirasti sunkios ir (arba) gyvybei pavojingos nepageidaujamos reakcijos (pvz., alfuzozinu, amjodaronu, cisapridu, pimozidu, chinidinu, ergotaminu, dihidroergotaminu, kvetiapienu, lovastatinu, simvastatinu, sildenafiliu, midazolamu, triazolamu), ir, jei galima, vartoti kitus vaistinius preparatus, kurie yra mažiau jautrūs CYP3A4 slopinimui.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, rekomenduojama intensyvi nepageidaujamų reakcijų stebėsena, nes šiai populiacijai, ypač pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu,

tikėtina didesnė ekspozicija. Pacientai, sergantys sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, į idelalisibo klininius tyrimus įtraukti nebuvo. Rekomenduojama šiai populiacijai Zydelig skirti atsargiai.

#### Lėtinis hepatitas

Idelalisibo vartojimo pacientams, sergantiems lėtiniu aktyviu hepatitu, įskaitant virusinį hepatitą, tyrimų neatlikta. Pacientams, sergantiems aktyviu hepatitu, Zydelig reikia skirti atsargiai.

#### Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterims reikia naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą idelalisibo vartojimo metu ir 1 mėnesį po gydymo baigimo (žr. 4.6 skyrių). Hormoninius kontraceptikus vartojančios moterys turi papildomai naudoti barjerinį metodą kaip antrą kontracepcijos metodą, kadangi kol kas nežinoma, ar idelalisibas gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Daugiausiai idelalisibo metabolizuojama dalyvaujant aldehidoksidazei, kiek mažiau – dalyvaujant CYP3A ir gliukuroninant (UGT1A4). Pagrindinis jo metabolitas – GS-563117, kuris nėra farmakologiškai veiklus. Idelalisibas ir GS-563117 yra P-gp ir BCRP substratai.

#### Kitų vaistinių preparatų poveikis idelalisibo farmakokinetikai

##### *CYP3A induktoriai*

Klinikinis vaistų sąveikos tyrimas parodė, kad skiriant vieną 150 mg idelalisibo dozę kartu su rifampicinu (stipriu CYP3A induktoriumi) idelalisibo  $AUC_{inf}$  sumažėjo ~75 %. Zydelig skirti kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A induktoriais, pvz., rifampicinu, fenitoinu, jonažole arba karbamazepinu, reikia vengti, nes gali sumažėti veiksmingumas (žr. 4.4 skyrių).

##### *CYP3A ir (arba) P-gp inhibitoriai*

Klinikinis vaistų sąveikos tyrimas parodė, kad skiriant vieną 400 mg idelalisibo dozę kartu su ketokonazolu (stipriu CYP3A, P-gp ir BCRP inhibitoriumi), vartojamu 400 mg vieną kartą per parą, 26 % padidėjo idelalisibo  $C_{max}$  ir 79 % padidėjo jo  $AUC_{inf}$ . Manoma, kad vartojant kartu su CYP3A arba P-gp inhibitoriais, idelalisibo pradinės dozės keisti nereikia, tačiau rekomenduojama intensyvi nepageidaujimų reakcijų stebėseną.

#### Idelalisibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

##### *CYP3A substratai*

Pagrindinis idelalisibo metabolitas GS-563117 yra stiprus CYP3A inhibitorius. Klinikinis vaistų sąveikos tyrimas parodė, kad idelalisibo skiriant kartu su midazolamu (jautriu CYP3A substratu) dėl GS-563117 atliekamo CYP3A slopinimo ~140 % padidėjo midazolamo  $C_{max}$  ir ~440 % padidėjo jo  $AUC_{inf}$ . Idelalisibo skiriant kartu su CYP3A substratais, gali padidėti jų sisteminė ekspozicija ir sustiprėti arba pailgėti jų terapinis aktyvumas bei nepageidaujamos reakcijos. *In vitro* CYP3A4 slopinimas buvo negrįžtamas, todėl tikėtina, kad sustabdžius idelalisibo vartojimą fermentų aktyvumas vėl taps normalus po kelių dienų.

Galima sąveika tarp idelalisibo ir kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A substratai, pateikiama 1 lentelėje (padidėjusi koncentracija pažymėta „↑“). Šis sąrašas nėra išsamus, tai yra tik gairės. Apskritai reikia perskaityti kitų vaistinių preparatų charakteristikų santraukose (PCS) pateikiamas vartojimo kartu su CYP3A4 inhibitoriais rekomendacijas (žr. 4.4 skyrių).

1 lentelė. Sąveika tarp idelalisibo ir kitų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A substratai

Vaistinis preparatas	Tikėtinas idelalisibo poveikis vaistų koncentracijai	Klinikinės rekomendacijos, taikomos vartojimui kartu su idelalisibu
<b>ALFA 1 ADRENORECEPTORIŲ ANTAGONISTAI</b>		
Alfuzozinas	↑ koncentracija serume	Idelalisibo negalima vartoti kartu su alfuzozinu.
<b>ANALGETIKAI</b>		
Fentanilis, alfentanilis, metadonas, buprenorfinas ar naloksonas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama atsargiai stebėti nepageidaujamas reakcijas (pvz., kvėpavimo slopinimą, sedaciją).
<b>VAISTINIAI PREPARATAI NUO ARITMIJOS</b>		
Amjodaronas, chinidinas	↑ koncentracija serume	Idelalisibo negalima vartoti kartu su amjodaronu arba chinidinu.
Bepiridilis, dizopiramidas, lidokainas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama kliniškai stebėti.
<b>VAISTINIAI PREPARATAI NUO VĖŽIO</b>		
Tirozinkinazės inhibitoriai, tokie kaip dasatinibas ir nilotinibas, taip pat vinkristinas ir vinblastinas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama atidžiai stebėti šių vaistinių preparatų nuo vėžio toleravimą.
<b>ANTIKOAGULIANTAI</b>		
Varfarinas	↑ koncentracija serume	Vartojant kartu su idelalisibu ir po to nutraukus gydymą, rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).
<b>VAISTINIAI PREPARATAI NUO TRAUKULIŲ</b>		
Karbamazepinas	↑ koncentracija serume	Reikia stebėti vaistų nuo traukulių koncentraciją.
<b>ANTIDEPRESANTAI</b>		
Trazodonas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama atidžiai titruoti antidepresanto dozę ir stebėti organizmo reakciją į antidepresantus.
<b>VAISTINIAI PREPARATAI NUO PODAGROS</b>		
Kolchicinas	↑ koncentracija serume	Gali reikėti mažinti kolchicino dozę. Idelalisibo negalima vartoti kartu su kolchicinu pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija yra sutrikusi.
<b>ANTIHIPERTENZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Amlodipinas, diltiazemas, felodipinas, nifedipinas, nikardipinas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama kliniškai stebėti terapinį poveikį ir nepageidaujamas reakcijas.
<b>PRIEŠINFEKČINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
<b>Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai</b>		
Ketokonazolas, itrakonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama kliniškai stebėti.
<b>Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai</b>		
Rifabutinas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama daugiau stebėti, ar nepasireiškia su rifabutinu susijusių nepageidaujamos reakcijos, įskaitant neutropeniją ir uveitą.
<b>HCV proteazės inhibitoriai</b>		
Bocepreviras, telapreviras	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama kliniškai stebėti.

<b>Vaistinis preparatas</b>	<b>Tikėtinas idelalisibo poveikis vaistų koncentracijai</b>	<b>Klinikinės rekomendacijos, taikomos vartojimui kartu su idelalisibu</b>
<b>Makrolidų grupės antibiotikai</b>		
Klaritromicinas, telitromicinas	↑ koncentracija serume	Pacientams, kurių inkstų funkcija normali arba kurie serga lengvu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas [CrCl] 60-90 ml/min), klaritromicino dozės keisti nereikia. Rekomenduojama kliniškai stebėti pacientus, kurių CrCl < 90 ml/min. Pacientams, kurių CrCl < 60 ml/min, reikia apsvarstyti gydymo antibakteriniais vaistiniais preparatais galimybę.  Rekomenduojama kliniškai stebėti telitromicino poveikį.
<b>ANTIPSICHOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI AR NEUROLEPTIKAI</b>		
Kvetiapinas, pimozidas	↑ koncentracija serume	Idelalisibo negalima vartoti kartu su kvetiapinu arba pimozidu.  Galima apsvarstyti, ar nereikia skirti kitų vaistinių preparatų, pvz., olanzapino.
<b>ENDOTELINO RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI</b>		
Bozentanas	↑ koncentracija serume	Reikia imtis atsargumo priemonių ir atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia toksinis poveikis, susijęs su bozentano vartojimu.
<b>PAPRASTOSIOS SKALSĖS ALKALOIDAI</b>		
Ergotaminas, dihidroergotaminas	↑ koncentracija serume	Idelalisibo negalima vartoti kartu su ergotaminu arba dihidroergotaminu.
<b>SKRANDŽIO IR ŽARNYNO MOTORIKĄ GERINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Cisapridas	↑ koncentracija serume	Idelalisibo negalima vartoti kartu su cisapridu.
<b>GLIUKOKORTIKOIDAI</b>		
Inhaliaciniai arba į nosį vartojami kortikosteroidai: budezonidas, flutikazonas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama kliniškai stebėti.
Geriamasis budezonidas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama kliniškai stebėti, ar nesustiprėjo kortikosteroidų poveikiui būdingi požymiai arba simptomai.
<b>HMG Co-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI</b>		
Lovastatinas, simvastatinas	↑ koncentracija serume	Idelalisibo negalima vartoti kartu su lovastatinu arba simvastatinu.
Atorvastatinas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama kliniškai stebėti ir galima apsvarstyti mažiausios pradinės atorvastatino dozės skyrimą. Kitu atveju galima apsvarstyti, ar nereikia pakeisti gydymo pravastatinu, rozuvastatinu arba pitavastatinu.

Vaistinis preparatas	Tikėtinas idelalisibo poveikis vaistų koncentracijai	Klinikinės rekomendacijos, taikomos vartojimui kartu su idelalisibu
<b>IMUNOSUPRESANTAI</b>		
Ciklosporinas, sirolimuzas, takrolimuzas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama stebėti gydomąjį poveikį.
<b>ĮKVEPIAMASIS BETA AGONISTAS</b>		
Salmeterolis	↑ koncentracija serume	Salmeterolio ir idelalisibo kartu vartoti nerekomenduojama. Jų derinys gali padidinti širdies ir kraujagyslių nepageidaujimų reiškinį riziką, susijusių su salmeterolio vartojimu, įskaitant QT intervalo pailgėjimą, palpitacijas ir sinusinę tachikardiją.
<b>FOSFODIESTERAZĖS INHIBITORIAI</b>		
Sildenafilis	↑ koncentracija serume	Arterinei plaučių hipertenzijai gydyti: idelalisibo negalima vartoti kartu su sildenafiliu;
Tadalafilis	↑ koncentracija serume	kartu vartoti tadalafilį ir idelalisibą, reikia atsargiai, pavyzdžiui, gali reikėti sumažinti dozę.
Sildenafilis, tadalafilis	↑ koncentracija serume	Erekcijos disfunkcijai gydyti: skirti su idelalisibu kartu vartoti sildenafilį arba tadalafilį reikia ypač atsargiai ir gali reikėti sumažinti dozę bei daugiau stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujami reiškiniai.
<b>RAMINAMIEJI IR / AR MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Midazolamas (geriamasis), triazolamas	↑ koncentracija serume	Idelalisibo negalima vartoti kartu su midazolamu (geriamuoju) arba triazolamu.
Buspironas, klorazepatas, diazepam, estazolamas, flurazepamas, zolpidemas	↑ koncentracija serume	Rekomenduojama stebėti raminamųjų ir / ar migdomųjų vaistinių preparatų koncentraciją ir gali reikėti sumažinti dozę.

#### *CYP2C8 substratai*

*In vitro* idelalisibas slopina ir indukuoja CYP2C8, tačiau nėra žinoma, ar šis poveikis pasireiškia *in vivo* CYP2C8 substratams. Zydelig skirti kartu su siauro terapinio indekso vaistais, kurie yra CYP2C8 substratai (paklitakselis), reikia atsargiai.

#### *Indukuojamų fermentų (pvz., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ir UGT) substratai*

*In vitro* idelalisibas buvo kelių fermentų induktorius ir rizikos, kad gali sumažėti indukuojamų fermentų, tokių kaip CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ir UGT, substratų ekspozicija ir todėl sumažėti jų veiksmingumas, atmesti negalima. Zydelig skirti kartu su siauro terapinio indekso vaistais, kurie yra šių fermentų substratai (varfarinas, fenitoinas, S-mefenitoinas), reikia atsargiai.

#### *BCRP, OATP1B1, OATP1B3 and P-gp substratai*

Sveikiems tiriamiesiems kartu vartojant idelalisibą daugkartinėmis 150 mg du kartus per parą dozėmis, rozuvastatino (AUC 90 % PI: 87, 121) ir digoksino (AUC 90 % PI: 98, 111) ekspozicija buvo panaši; tai rodo, kad idelalisibas kliniškai reikšmingo slopinamojo poveikio BCRP, OATP1B1/1B3 arba sisteminiam P-gp neturi. P-gp slopinimo virškinimo trakte, dėl kurio gali padidėti

jautrių žarnyno P-gp substratų, tokių kaip dabigatrano eteksilatas, ekspozicija, rizikos atmesti negalima.

#### Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingo amžiaus moterys

Remiantis patirtimi su gyvūnais, idelalisibas gali pakenkti vaisiui. Moterims reikia vengti pastoti Zydelig vartojimo metu ir 1 mėnesį po gydymo baigimo. Todėl vaisingo amžiaus moterims reikia naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą Zydelig vartojimo metu ir 1 mėnesį po gydymo baigimo. Kol kas nežinoma, ar idelalisibas gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl hormoninius kontraceptikus vartojančios moterys turi papildomai naudoti barjerinį metodą kaip antrą kontracepcijos metodą.

#### Nėštumas

Duomenų apie idelalisibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Zydelig nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

#### Žindymas

Nežinoma, ar idelalisibas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams/kūdikiams negalima atmesti.

Gydymo Zydelig metu žindymą reikia nutraukti.

#### Vaisingumas

Duomenų apie idelalisibo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais rodo galimą kenksmingą idelalisibo poveikį vaisingumui ir vaisiaus vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Zydelig gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo savybių santrauka

Nepageidaujamos reakcijos įvertintos remiantis dviem 3-iosios fazės tyrimais (tyrimu 312-0116 bei tyrimu 312-0119) ir šešiais 1-osios ir 2-osios fazės tyrimais. Tyrimas 312-0116 buvo atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame 110 tiriamųjų, kuriems anksčiau buvo gydoma LLL, vartojo idelalisibą + rituksimabą. Taip pat šiame tyrime dalyvavę 86 tiriamieji, kurie buvo paskirti į placebo + rituksimabo grupę, toliau tęstinės tyrimo (tyrimo 312-0117) fazės metu vartojo vien idelalisibą. Tyrimas 312-0119 buvo atsitiktinių imčių kontroliuojamas atvirasis tyrimas, kuriame 173 tiriamieji, kuriems anksčiau buvo gydoma LLL, vartojo idelalisibą + ofatumumabą. 1-osios ir 2-osios fazės tyrimuose buvo vertinamas idelalisibo saugumas iš viso 535 tiriamiesiems, sergantiems piktybinėmis kraujo ligomis, iš kurių 399 tiriamieji vartojo vien idelalisibą (įvairias dozes), o 136 tiriamųjų idelalisibą vartojo kartu su monokloniniu antikūnu prieš CD20 (rituksimabu arba ofatumumabu).

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų į vaistą, apie kurias pranešta vartojant idelalisibą vieną arba kartu su monokloniniais antikūnais prieš CD20 (rituksimabu arba ofatumumabu), sąrašas pateikiamas 2 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos pateiktos pagal organų sistemų klasę, ir dažnį. Dažnis

apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

## 2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų su piktybinėmis kraujo ligomis sergančiais tiriamaisiais, vartojančiais idelalisibą, metu

Reakcija	Bet koks laipsnis	$\geq 3$ laipsnis
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>		
Infekcijos (įskaitant <i>Pneumocystis jirovecii</i> sukeltą plaučių uždegimą ir CMV)*	Labai dažni	Labai dažni
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>		
Neutropenija	Labai dažni	Labai dažni
Limfocitozė**	Labai dažni	Dažni
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		
Plaučių uždegimas	Dažni	Dažni
Besiorganizuojanti pneumonija	Nedažni	Nedažni
<i>Virškinimo trakto sutrikimai:</i>		
Viduriavimas ir (arba) kolitas	Labai dažni	Labai dažni
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataky sutrikimai</i>		
Transaminazių aktyvumo padidėjimas	Labai dažni	Labai dažni
Kepenų ląstelių pažeidimas	Dažni	Dažni
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		
Bėrimas***	Labai dažni	Dažni
Stivenso-Džonsono sindromas / toksinė epidermio nekrolizė	Reti	Reti
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>		
Karščiavimas	Labai dažni	Dažni
<i>Tyrimai</i>		
Padidėjęs trigliceridų kiekis	Labai dažni	Dažni

\* Apima oportunistines infekcijas, taip pat bakterines bei virusines infekcijas, tokias kaip plaučių uždegimas, bronchitas ir sepsis.

\*\* Jei nėra kitų klinikinių duomenų, idelalisibo sukelta limfocitozė neturi būti laikoma progresuojančios ligos požymiu (žr. 5.1 skyrių)

\*\*\* Įskaitant šiuos tinkamiausius terminus: eksfoliacinį dermatitą, bėrimą, eriteminį bėrimą, generalizuotą bėrimą, makulinį bėrimą, makulopapulinį bėrimą, papulinį bėrimą, bėrimą su niežėjimu, odos sutrikimą ir eksfoliacinį bėrimą.

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### *Infekcijos (žr. 4.4 skyrių)*

Idelalisibo klinikinių tyrimų metu idelalisibo grupėse nustatytas didesnis bendras infekcijų, įskaitant 3 ir 4 laipsnio infekcijas, dažnis, palyginti su kontrolinėmis grupėmis. Dažniausiai pasireiškė kvėpavimo sistemos infekcijos ir sepsio reiškiniai. Daugeliu atvejų patogeninis mikroorganizmas nebuvo identifikuotas, tačiau tarp identifikuotų buvo įprasti ir oportunistiniai patogeniniai mikroorganizmai, įskaitant PJP ir CMV. Beveik visais atvejais PJP infekcija, įskaitant pasibaigusią mirtimi, pasireiškė, kai nebuvo taikyta PJP profilaktika. Buvo PJP atvejų, nustatytų nutraukus gydymą idelalisibu.

#### *Bėrimas*

Bėrimas paprastai buvo lengvas arba vidutinio sunkumo, dėl jo gydymą nutraukti reikėjo maždaug 1,7 % tiriamųjų. Tyrimų 312-0116/0117 ir 312-0119 metu bėrimas (nustatytas kaip eksfoliacinis dermatitas, bėrimas, eriteminis bėrimas, generalizuotas bėrimas, makulinis bėrimas, makulopapulinis bėrimas, papulinis bėrimas, bėrimas su niežėjimu ir odos sutrikimas) pasireiškė 28,3 % tiriamųjų, kurie vartojo idelalisibą + monokloninį antikūną prieš CD20 (rituksimabą arba ofatumumabą), bei 7,7 % tiriamųjų, kurie vartojo vien monokloninį antikūną prieš CD20 (rituksimabą arba

ofatumumabą). Iš jų 4,9 % tiriamųjų, kurie vartojo idelalisibą + monokloninį antikūną prieš CD20 (rituksimabą arba ofatumumabą), ir 1,0 % tiriamųjų, kurie vartojo vien monokloninį antikūną prieš CD20 (rituksimabą arba ofatumumabą), pasireiškė 3-iojo laipsnio bėrimas, nė vienam tiriamajam nenustatyta 4-ojo laipsnio nepageidaujamų reiškinių. Bėrimas paprastai praėjo taikant gydymą (pvz., vietiniais ir (arba) geriamaisiais steroidais, difenhidraminu) bei nutraukus vartojimą sunkiais atvejais (žr. 5.3 skyriaus skirsnį „Fototoksiškumas“).

*Stivenso-Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė (žr. 4.4 skyrių)*

Vartojant idelalisibą kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais (bendamustinu, rituksimabu, alopurinoliu ir amoksicilinu), susijusiais su SDS ir TEN, retai nustatyti šių sindromų atvejai. Vartojant tokį vaistinių preparatų derinį, SDS arba TEN pasireiškė per vieną mėnesį, ir buvo atvejų, pasibaigusių mirtimi.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

## 4.9 Perdozavimas

Perdozavus vaistinio preparato reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių). Zydelig perdozavimo gydymą sudaro bendrosios palaikomios priemonės, įskaitant pagrindinių gyvybinių organizmo būklės rodiklių ir paciento klinikinės būklės stebėjimą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti antinavikiniai vaistai, ATC kodas – **L01XX47**

Veikimo mechanizmas

Idelalisibas slopina fosfatidilinozitolio-3 kinazę p110δ (PI3Kδ), kurios aktyvumas būna labai padidėjęs esant B ląstelių piktybinėms ligoms ir kuri yra labai svarbi įvairiuose signalų perdavimo procesuose, skatinančiuose piktybinių B ląstelių vešėjimą, gyvavimą, išitvirtinimą ir išsilaikymą limfoidiniuose audiniuose ir kaulų čiulpuose. Idelalisibas – tai atrankusis adenozin-5' trifosfato (ATP) jungimosi su kataliziniu PI3Kδ domenu inhibitorius, sąlygojantis svarbiausio lipidų antrinio signalų perdaviklio fosfatidilinozitolio fosforilavimo slopinimą ir Akt (proteinkinazės B) fosforilavimo prevenciją.

Idelalisibas skatina ląstelių linijų, gautų iš piktybinių B ląstelių ir pirminių vėžinių ląstelių apoptozę ir slopina jų vešėjimą. Slopindamas chemokinių receptorių CXCR4 ir CXCR5 atliekamą signalų perdavimą, skatinamą atitinkamai chemokinių CXCL12 ir CXCL13, idelalisibas slopina piktybinių B ląstelių išitvirtinimą ir išsilaikymą naviko mikroaplinkoje, įskaitant limfoidinius audinius ir kaulų čiulpus.

Klinikinių tyrimų metu atsparumo gydymui idelalisibu atsiradimo mechanistinių paaiškinimų nerasta. Toliau tai tirti dabar vykdomų B ląstelių piktybiškumo tyrimų metu neplanuojama.

Farmakodinaminis poveikis

*Elektrokardiograma*

Idelalisibo (150 mg ir 400 mg) poveikis QT/QTc intervalui buvo vertinamas kryžminiame tyrime, kontroliuojamame placebo ir teigiama kontroline medžiaga (400 mg moksifloksacino); tyrime dalyvavo 40 sveikų tiriamųjų. Vartojant dozėmis, 2,7 karto didesnėmis už maksimalią rekomenduojamą dozę, idelalisibas QT/QTc intervalo nepailgino (t. y. pailgėjimas < 10 ms).



## *Limfocitozė*

Pradedant gydymą idelalisibu, buvo pastebėta laikino limfocitų kiekio padidėjimo (t. y.  $\geq 50\%$  nuo pradinio lygmens ir absoliutaus limfocitų kiekio padidėjimo iki daugiau kaip 5 000/mikrolitre) atvejų. Tai pasireiškia maždaug dviem trečdaliams LLL sergančių pacientų, kuriems taikoma idelalisibo monoterapija, ir ketvirtadaliui LLL sergančių pacientų, kuriems taikoma sudėtinė idelalisibo terapija. Limfocitozė, kurios nelydi kiti simptomai, paprastai prasideda per pirmąsias 2 idelalisibo terapijos savaites ir dažnai yra susijusi su limfadenopatijos palengvėjimu. Pastebėta limfocitozė yra farmakodinaminis poveikis ir, jei nėra kitų klinikinių duomenų, ji neturi būti laikoma progresuojančios ligos požymiu.

## Klinikinis veiksmingumas sergant lėtine limfocitine leukemija

### *Idelalisibas derinyje su rituksimabu*

Tyrimas 312–0116 buvo 3-iosios fazės, atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 220 anksčiau gydyta LLL sergančių tiriamųjų, kuriems reikėjo gydymo, tačiau kurie nebuvo laikomi tinkamais citotoksinei chemoterapijai. Tiriamiesiems atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo skirta vartoti 8 ciklus rituksimabą (pirmasis ciklas – 375 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto (KPP), vėlesni ciklai – 500 mg/m<sup>2</sup> KPP) kartu su per burną vartojamu placebo du kartus per parą arba su 150 mg idelalisibo du kartus per parą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Amžiaus mediana buvo 71 metai (diapazonas: nuo 47 iki 92). 78,2 % tiriamųjų buvo vyresni nei 65 metų; 65,5 % buvo vyrai; 90,0 % buvo baltaodžiai; 64,1 % pacientams liga buvo III arba IV stadijos pagal *Rai* klasifikaciją, o 55,9 % – C stadijos pagal *Binet* klasifikaciją. Daugumai tiriamųjų buvo nustatyta neigiamų citogenetinių prognozės veiksnių: 43,2 % – delecija 17p chromosomoje ir (arba) 53-iojo naviko baltymo (angl. *tumour protein 53, TP53*) mutacija, o 83,6 % – nemutavę genai sunkiosios imunoglobulino grandinės kintamojoje (angl. *immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV*) srityje. Trukmės mediana nuo LLL diagnozės iki atsitiktinės imties sudarymo buvo 8,5 metų. Tiriamųjų bendrojo ligotumo skalės (angl. *Cumulative Illness Rating Scale, CIRS*) rodiklio mediana buvo 8. Anksčiau taikytų gydymo būdų mediana buvo 3,0. Beveik visi (95,9 %) tiriamieji anksčiau buvo gydyti monokloniniais antikūnais prieš CD20. Pagrindinis vertinamosios baigties kriterijus buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP). Veiksmingumo rezultatai apibendrinami 3 ir 4 lentelėse. IBLP Kaplano ir Mejerio (*Kaplan-Meier*) kreivė pateikiama 1 pav.

Gydymas idelalisibu + rituksimabu, palyginti su gydymu placebo + rituksimabu, sąlygojo statistiškai ir kliniškai reikšmingą fizinės būklės, socialinės gerovės ir funkcinės būklės pagerėjimą, taip pat Vėžio gydymo funkcinio įvertinimo leukemijai specifinėse poskalėse: leukemijos (FACT-LEU) vertinimo priemonėse ir statistiškai bei kliniškai reikšmingą nerimo, depresijos ir įprastos veiklos pagerėjimą, vertinant pagal EuroQoL penkių funkcijų vertinimo (EQ-5D) klausimyną.

### 3 lentelė. Tyrimo 312–0116 veiksmingumo rezultatai

	<b>Idelalisibas + R</b> <b>N = 110</b>	<b>Placebas + R</b> <b>N = 110</b>
<b>IBLP</b> mediana (mėn.) (95 % PI)	19,4 (12,3; NP)	6,5 (4,0; 7,3)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,15 (0,09; 0,24)	
P vertė	< 0,0001	
<b>BAR*</b> n (%) (95 % PI)	92 (83,6 %) (75,4; 90,0)	17 (15,5 %) (9,3; 23,6)
Šansų santykis (95 % PI)	27,76 (13,40; 57,49)	
P vertė	< 0,0001	
<b>LAR**</b> n/N (%) (95 % PI)	102/106 (96,2 %) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7 %) (2,7; 13,4)
Šansų santykis (95 % PI)	225,83 (65,56; 777,94)	
P vertė	< 0,0001	
<b>BI<sup>^</sup></b> mediana (mėn.) (95 % PI)	NP (NP, NP)	20,8 (14,8; NP)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,34 (0,19; 0,60)	
P vertė	0,0001	

PI – pasikliautinis intervalas; R – rituksimabas; n – tiriamųjų, kuriems nustatytas atsakas, skaičius; N – tiriamųjų skaičius grupėje, NP – nepasiekta. IBLP, bendrojo atsako rodiklio (BAR) ir limfmazgių atsako rodiklio (LAR) analizės atliktos atsižvelgiant į nepriklausomo priežiūros komiteto (NPK) vertinimą.

\* BAR – tai tiriamųjų, kuriems nustatytas visiškas atsakas (VA) arba dalinis atsakas (DA), santykinė dalis. Atsakas nustatytas pagal 2013 m. JAV išsamiojo vėžio tinklo (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) atsako kriterijus ir Cheson (2012) kriterijus.

\*\* LAR – tai tiriamųjų, kuriems  $\geq 50\%$  sumažėjo pažymėtųjų pažeidimų didžiausių statmenųjų skersmenų sandaugų suma, santykinė dalis. Į šią analizę įtraukti tik tiriamųjų, kuriems buvo atliktas ir pradinis įvertinimas, ir  $\geq 1$  vertinimui tinkamas įvertinimas po pradinio įvertinimo, duomenys.

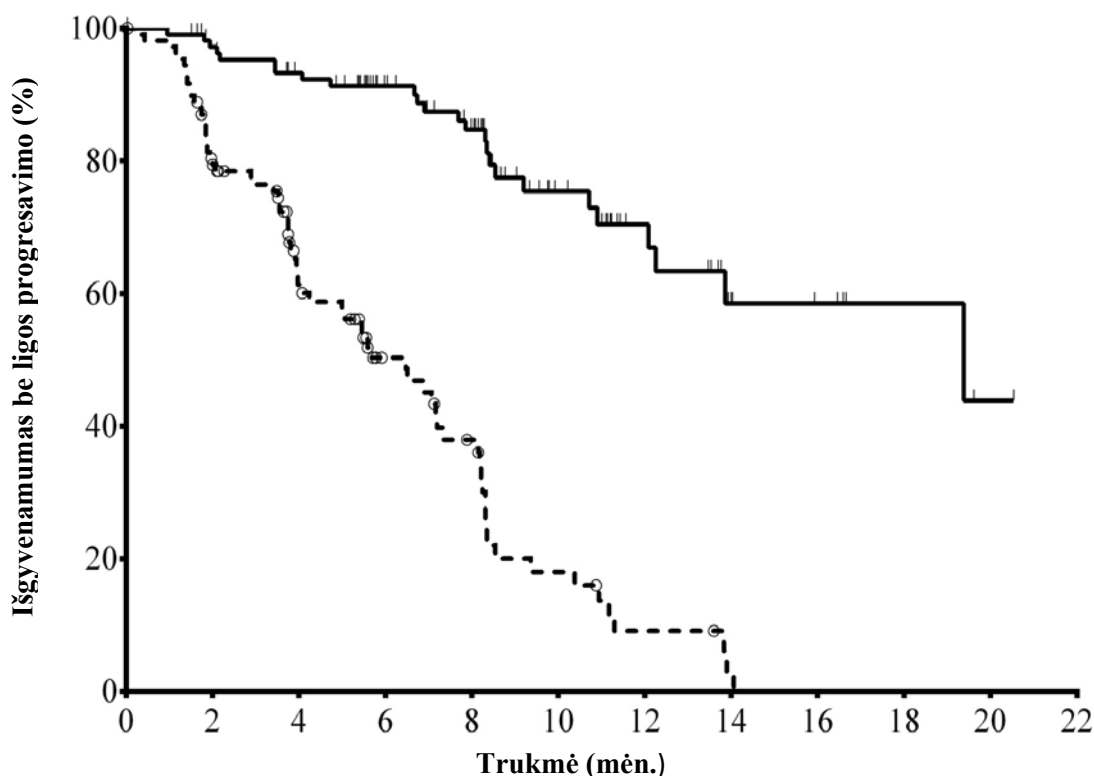
<sup>^</sup> Bendrojo išgyvenamumo (BI) analizė apima duomenis tiriamųjų, kurie vartojo placebą + R tyrimo 312-0116 metu, vėliau vartojo idelalisibą tęstinės tyrimo fazės metu, remiantis ketinamą gydyti tiriamųjų (angl., *intent-to-treat*) analize.

### 4 lentelė. Tyrimo 312-0116 IBLP ir atsako rodiklių suvestinė iš anksto nustatytuose pogrupiuose

	<b>Idelalisibas + R</b>	<b>Placebas + R</b>
<b>17p delecija ir (arba) TP53 mutacija</b>	<b>N = 46</b>	<b>N = 49</b>
IBLP mediana (mėn.) (95 % PI)	NP (12,3; NP)	4,0 (3,7; 5,7)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,13 (0,07; 0,27)	
BAR (95 % PI)	84,8 % (71,1; 93,7)	12,2 % (4,6; 24,8)
<b>Nemutavusi IGHV sritis</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
IBLP mediana (mėn.) (95 % PI)	19,4 (13,9; NP)	5,6 (4,0; 7,2)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,14 (0,08; 0,23)	
BAR (95 % PI)	82,4 % (73,0; 89,6)	15,1 % (8,5; 24,0)
<b>Amžius <math>\geq 65</math> metai</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
IBLP mediana (mėn.) (95 % PI)	19,4 (12,3; NP)	5,7 (4,0; 7,3)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,14 (0,08; 0,25)	
BAR (95 % PI)	84,3 % (75,0; 91,1)	16,9 % (9,5; 26,7)

PI – pasikliautinis intervalas; R – rituksimabas; N – tiriamųjų skaičius grupėje, NP – nepasiekta.

**1 pav. Tyrimo 312-0116 IBLP Kaplano ir Mejerio kreivė (ketinamų gydyti tiriamųjų populiacija)**



N, kuriems kyla rizika (atvejai)

Idelalisibas + 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)
Placebas + 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)

Ištisinė linija: idelalisibas + R (N = 110), brūkšninė linija: placebo + R (N = 110)

R – rituksimabas; N – tiriamųjų skaičius grupėje

IBLP analizė atlikta atsižvelgiant į NPK vertinimą. Placebo + R grupės tiriamųjų suvestinė apima duomenis iki pirmosios idelalisibo dozės tęstinės fazės tyrime.

Tyrimo 101-08/99 dalyvavo 64 tiriamieji, sergantys anksčiau negydyta LLL, įskaitant 5 tiriamuosius, sergančius smulkiųjų limfocitų limfoma (SLL). Tiriamieji vartojo idelalisibą 150 mg du kartus per parą ir rituksimabą 375 mg/m<sup>2</sup> KPP per savaitę, 8 dozės. BAR buvo 96,9 %: nustatyta 12 VA (18,8 %) ir 50 – DA (78,1 %), įskaitant 3 VA ir 6 DA tiriamiesiems, turėjusiems 17p deleciją ir (arba) TP53 mutaciją, bei 2 VA ir 34 DA tiriamiesiems, turėjusiems nemutavusią IGHV sritį. Atsako trukmės (AT) mediana nepasiekta.

*Idelalisibas derinyje su ofatumumabu*

Tyrimas 312-0119 buvo 3-iosios fazės, atsitiktinių imčių atvirasis daugiacentris lygiagrečių grupių tyrimas, kuriame dalyvavo 261 išmatuojama limfadenopatija sergantis tiriamasis, kuriam anksčiau buvo gydoma LLL, kuriam buvo reikalingas gydymas ir praėjus < 24 mėnesiams nuo paskutinio ankstesnio gydymo pabaigos nustatytas LLL progresavimas. Tiriamiesiems santykiu 2:1 buvo skirta vartoti 150 mg idelalisibo du kartus per parą ir sulašinti 12 ofatumumabo infuzijų per 24 savaites arba tik 12 ofatumumabo infuzijų per 24 savaites. Pirmoji ofatumumabo infuzija buvo sulašinama 300 mg doze, toliau infuzija buvo lašinama 1 000 mg doze idelalisibo + ofatumumabo grupėje arba 2 000 mg doze vien ofatumumabo grupėje, 7 kartus vartojant dozę kas savaitę, po to 4 kartus kas 4 savaites. Idelalisibas buvo vartojamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Amžiaus mediana buvo 68 metai (diapazonas: nuo 61 iki 74), 64,0 % tiriamųjų buvo vyresni nei 65 metų; 71,3 % buvo vyrai ir 84,3 % buvo baltaodžiai; 63,6 % liga buvo III arba IV stadijos pagal Rai klasifikaciją ir 58,2 % – C stadijos pagal Binet klasifikaciją. Daugumai tiriamųjų buvo nustatyta neigiamų citogenetinių prognozės veiksnių: 39,5 % – delecija 17p chromosomoje ir (arba) TP53

mutacija, o 78,5 % – nemutavę genai *IGHV* srityje. Trukmės mediana nuo LLL diagnozės iki atsitiktinės imties sudarymo buvo 7,7 metų. Tiriamųjų CIRS mediana buvo 4. Anksčiau taikytų gydymo būdų mediana buvo 3,0. Pagrindinis vertinamosios baigties kriterijus buvo IBLP. Veiksmingumo rezultatai apibendrinami 5 ir 6 lentelėse. IBLP Kaplano ir Mejerio (*Kaplan-Meier*) kreivė pateikiama 2 pav.

**5 lentelė. Tyrimo 312–0119 veiksmingumo rezultatai**

	<b>Idelalisibas + O</b> N = 174	<b>Ofatumumabas</b> N = 87
<b>IBLP</b> mediana (mėn.) (95 % PI)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,27 (0,19; 0,39)	
P vertė	< 0,0001	
<b>BAR*</b> n (%) (95 % PI)	131 (75,3 %) (68,2; 81,5)	16 (18,4 %) (10,9; 28,1)
Šansų santykis (95 % PI)	15,94 (7,8; 32,58)	
P vertė	< 0,0001	
<b>LAR**</b> n/N (%) (95 % PI)	153/164 (93,3 %) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9 %) (1,4; 12,2)
Šansų santykis (95 % PI)	486,96 (97,91; 2 424,85)	
P vertė	< 0,0001	
<b>BI</b> mediana (mėn.) (95 % PI)	20,9 (20,9; NP)	19,4 (16,9; NP)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,74 (0,44; 1,25)	
P vertė	0,27	

PI – pasikliautinis intervalas; O – ofatumumabas; n – tiriamųjų, kuriems nustatytas atsakas, skaičius; N – tiriamųjų skaičius grupėje; NP – nepasiekta. IBLP, bendrojo atsako rodiklio (BAR) ir limfmazgių atsako rodiklio (LAR) analizės atliktos atsižvelgiant į nepriklausomo priežiūros komiteto (NPK) vertinimą.

\* BAR – tai tiriamųjų, kuriems nustatytas visiškas atsakas (VA) arba dalinis atsakas (DA) ir kuriems šis atsakas išliko mažiausiai 8 savaites, santykinė dalis.

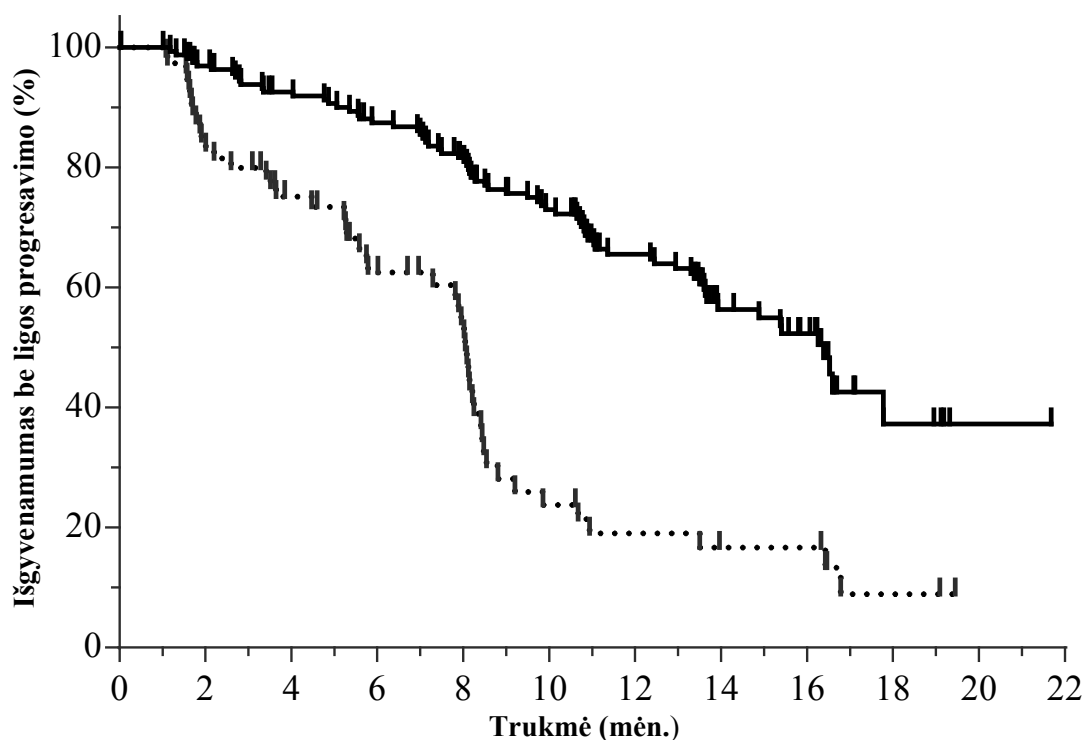
\*\* LAR – tai tiriamųjų, kuriems  $\geq 50\%$  sumažėjo pažymėtųjų pažeidimų didžiausių statmenųjų skersmenų sandaugų suma, santykinė dalis. Į šią analizę įtraukti tik tiriamųjų, kuriems buvo atliktas ir pradinis įvertinimas, ir  $\geq 1$  vertinimui tinkamas įvertinimas po pradinio įvertinimo, duomenys.

**6 lentelė. Tyrimo 312-0119 IBLP ir atsako rodiklių suvestinė iš anksto nustatytuose pogrupiuose**

	<b>Idelalisibas + O</b> N = 70	<b>Ofatumumabas</b> N = 33
<b>17p delecija/TP53 mutacija</b>		
IBLP mediana (mėn.) (95 % PI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,32 (0,18; 0,57)	
BAR (95 % PI)	72,9 % (60,9; 82,8)	15,2 % (5,1; 31,9)
<b>Nemutavusi IGHV sritis</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 68</b>
IBLP mediana (mėn.) (95 % PI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,25 (0,17; 0,38)	
BAR (95 % PI)	74,5 % (66,3; 81,5)	13,2 % (6,2; 23,6)
<b>Amžius <math>\geq 65</math> metai</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 60</b>
IBLP mediana (mėn.) (95 % PI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,30 (0,19; 0,47)	
BAR (95 % PI)	72,0 % (62,5; 80,2)	18,3 % (9,5; 30,4)

PI – pasikliautinis intervalas; O – ofatumumabas; N – tiriamųjų skaičius grupėje

**2 pav. Tyrimo 312-0119 IBLP Kaplano ir Mejerio kreivė (ketinamų gydyti tiriamųjų populiacija)**



N, kuriems kyla rizika (atvejai)

Idelalisibas + 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)
Ofatumumabas	87 (0)	60 (14)	47 (21)	34 (30)	26 (34)	11 (49)	8 (51)	6 (52)	6 (52)	2 (54)	0 (54)	0 (54)

Ištininė linija: idelalisibas + O (N = 174), brūkšninė linija: ofatumumabas (N = 87)

O – ofatumumabas; N – tiriamųjų skaičius grupėje

**Klinikinis veiksmingumas sergant folikuline limfoma**

Idelalisibo saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami vienos grupės daugiacentriame klinikiniame tyrime (tyrimas 101-09), kuriame dalyvavo 125 tiriamieji, sergantys neskausminga B ląstelių ne Hodžkino limfoma (nNHL, įskaitant: FL, n = 72; SLL, n = 28; limfoplazmacitine limfoma/Valdenštremo (*Waldenström*) makroglobulinemija [LPL/VM], n = 10 ir marginalinės zonos limfoma [MZL], n = 15. Visi tiriamieji buvo atsparūs gydymui rituksimabu, o 124 iš 125 tiriamųjų buvo atsparūs bent vienam alkilinančiajam preparatui. Šimtas dvylika (89,6 %) tiriamųjų prieš įtraukimą į tyrimą buvo atsparūs savo paskutiniajam gydymo režimui.

80 (64 %) iš 125 į tyrimą įtrauktų tiriamųjų buvo vyrai, amžiaus mediana buvo 64 metai (diapazonas: nuo 33 iki 87), o 110 (89 %) buvo baltaodžiai. Tiriamieji vartojo 150 mg idelalisibą per burną du kartus per parą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Pagrindinės vertinamosios baigties kriterijus buvo BAR, apibrėžiamas kaip tiriamųjų, kuriems pasiektas VA arba DA, santykinė dalis (remiantis peržiūrėtaisiais piktybinės limfomos atsako į gydymą kriterijais (pagal Cheson). Tiriamiesiems, sergantiems Valdenštremo makroglobulinemija, buvo nustatytas silpnasis atsakas (SA) (remiantis Valdenštremo makroglobulinemijos atsako vertinimu [pagal Owen]). Antrinės vertinamosios baigties kriterijus buvo AT, t. y., laikotarpis nuo pirmojo atsako patvirtinimo (VA, DA arba SA) iki pirmojo ligos progresavimo arba mirties dėl bet kurios priežasties patvirtinimo. Veiksmingumo rezultatų suvestinė pateikiama 7 lentelėje.

## 7 lentelė. Tiriamųjų, sergančių FL ir gydytų idelalisibu, atsako suvestinė (NPK vertinimas)

Charakteristika	Tyrimo tiriamieji n (%)
BAR (folikulinė limfoma)* 95 % PI	39 (54,2) 42,0-66,0
BAR (visi tiriamieji)* 95 % PI	71 (56,8) 47,6-65,6
Atsako kategorija (folikulinė limfoma)* VA DA	6 (8,3) 33 (45,8)

PI – pasikliautinis intervalas; n – tiriamųjų, kuriems nustatytas atsakas, skaičius

\* Atsakas, nustatytas nepriklausomo priežiūros komiteto (NPK), kur BAR = visiškas atsakas (VA) + dalinis atsakas (DA).

Visų tiriamųjų AT mediana buvo 12,5 mėnesio (SLL tiriamiesiems – 12,5 mėnesio, o FL, LPL/VM ir MZL sergantiems tiriamiesiems nepasiekta). Iš 122 tiriamųjų, kuriems rasta išmatuojamų limfmazgių pradinio įvertinimo metu ir po pradinio įvertinimo, 67 tiriamiesiems (54,9 %)  $\geq 50\%$  sumažėjo pažymėtų pažeidimų skersmenų sandaugų suma, palyginti su pradiniu įvertinimu. Iš tiriamųjų, kurie į gydymą nereagavo, 10 (8,0 %) liga progresavo kaip geriausias atsakas, o 2 (1,6 %) nebuvo galima vertinti. BI mediana, įskaitant visų 125 tiriamųjų ilgalaikį kontrolinį stebėjimą, buvo 20,3 mėnesio.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti idelalisibo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant subrendusių B ląstelių navikus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Per burną suvartojus vieną dozę idelalisibo, didžiausia koncentracija plazmoje nustatyta praėjus 2-4 valandoms po dozės suvartojimo valgius ir praėjus 0,5-1,5 valandos po suvartojimo nevalgius.

Po 150 mg idelalisibo vartojimo du kartus per parą vidutinė (diapazonas)  $C_{max}$  ir AUC esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo atitinkamai 1 953 (272; 3 905) ng/ml ir 10 439 (2 349; 29 315) ng•h/ml vartojant idelalisibą ir 4 039 (669; 10 897) ng/ml bei 39 744 (6 002; 119 770) ng•h/ml vartojant GS-563117. Idelalisibo ekspozicija plazmoje ( $C_{max}$  ir AUC) yra maždaug tiesiogiai proporcinga dozės atžvilgiu vartojant nuo 50 mg iki 100 mg ir mažiau nei tiesiogiai proporcinga dozės atžvilgiu vartojant daugiau nei 100 mg.

### Maisto poveikis

Palyginti su vertėmis, gautomis nevalgius, ankstyvas idelalisibo kapsulės suvartojimas su riebiu maistu  $C_{max}$  nepakeitė, o vidutinė AUC<sub>inf</sub> padidėjo 36 %. Idelalisibą galima vartoti neatsižvelgiant į valgymą.

### Pasiskirstymas

Nuo 93 % iki 94 % idelalisibo jungiasi su žmogaus plazmos baltymais esant kliniškai būdingai koncentracijai. Vidutinis koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis buvo maždaug 0,5. Tiriamasis idelalisibo pasiskirstymo tūris (vidutinis) buvo maždaug 96 l.

### Biotransformacija

Daugiausiai idelalisibo metabolizuojama dalyvaujant aldehidoksidazei, kiek mažiau – dalyvaujant CYP3A ir UGT1A4. Pagrindinis ir vienintelis kraujo apytakoje esantis metabolitas GS-563117 PI3Kδ neveikia.

### Eliminacija

Galutinis idelalisibo pusinės eliminacijos laikas po 150 mg idelalisibo vartojimo per burną du kartus per parą buvo 8,2 (diapazonas: 1,9; 37,2) valandos, tariamasis idelalisibo klirensas buvo 14,9 (diapazonas: 5,1; 63,8) l/h. Po vienkartinės 150 mg [<sup>14</sup>C] žymėtojo idelalisibo dozės vartojimo per burną, maždaug 78 % išsiskyrė su išmatomis, o 15 % – su šlapimu. Nepakitęs idelalisibas sudarė 23 % viso radioaktyvumo, pašalinto su šlapimu per 48 valandas, ir 12 % viso radioaktyvumo, pašalinto su išmatomis per 144 valandas.

### In vitro sąveikos duomenys

*In vitro* duomenys parodė, kad idelalisibas neslopina metabolizuojančiųjų fermentų CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A arba UGT1A1 arba nešiklių OAT1, OAT3 arba OCT2.

GS-563117 neslopina metabolizuojančiųjų fermentų CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ar UGT1A1 arba nešiklių P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 arba OCT2.

### Ypatingos populiacijos

#### *Lytis ir rasė*

Populiacijų farmakokinetikos analizės parodė, kad lytis ir rasė kliniškai reikšmingo poveikio idelalisibo arba GS-563117 ekspozicijai neturėjo.

#### *Senyvi žmonės*

Populiacijų farmakokinetikos analizės parodė, kad amžius kliniškai reikšmingo poveikio idelalisibo arba GS-563117 ekspozicijai neturėjo, įskaitant senyvus pacientus (65 metų ir vyresnius), palyginti su jaunesniais tiriamaisiais.

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Buvo atliktas idelalisibo farmakokinetikos ir saugumo tyrimas su sveikais tiriamaisiais ir sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu sergančiais tiriamaisiais (apskaičiuotasis CrCl – nuo 15 iki 29 ml/min.). Po vienkartinės 150 mg dozės nenustatyta kliniškai reikšmingų idelalisibo arba GS-563117 ekspozicijos pokyčių tiriamiesiems, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, palyginti su sveikais tiriamaisiais.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Buvo atliktas idelalisibo farmakokinetikos ir saugumo tyrimas su sveikais tiriamaisiais ir vidutinio sunkumo (*Child-Pugh* B klasės) arba sunkiu (*Child-Pugh* C klasės) kepenų funkcijos sutrikimu sergančiais tiriamaisiais. Po vienkartinės 150 mg dozės idelalisibo AUC (bendra, t. y., susijungusio ir nesusijungusio preparato) buvo ~ 60 % didesnė sergant vidutinio sunkumo ir sunkiu sutrikimu, palyginti su analogiška kontroline grupe. Idelalisibo AUC (nesusijungusio), paskaičiuojant jungimosi su baltymais skirtumus, buvo ~80 % (1,8 karto) didesnė sergant vidutinio sunkumo sutrikimu ir ~152 % (2,5 karto) didesnė sergant sunkiu sutrikimu, palyginti su analogiška kontroline grupe.

#### *Vaikų populiacija*

Idelalisibo farmakokinetikos savybės vaikams neištirtos (žr. 4.2 skyrių).

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

### Kartotinių dozių toksiškumas

Idelalisibas sukėlė limfoidinio audinio nykimą blužnyje, užkrūčio liaukoje, limfmazgiuose ir su žarnynu susijusiame limfoidiniame audinyje. Apskritai nuo B limfocitų priklausomos sritys buvo labiau veikiamos nei nuo T limfocitų priklausomos sritys. Žiurkėms idelalisibas gali slopinti nuo T limfocitų priklausomų antikūnių atsakus. Tačiau idelalisibas neslopino normalaus organizmo atsako į *Staphylococcus aureus* ir nesustiprino mielosupresinio ciklofosfamido poveikio. Laikoma, kad idelalisibas plačiu imunosupresiniu aktyvumu nepasižymi.

Idelalisibas žiurkėms ir šunims sukėlė uždegiminių pokyčių. Atliekant iki 4 savaičių trukmės tyrimus su žiurkėmis ir šunimis, kepenų nekrozė nustatyta, kai ekspozicija atitinkamai 7 ir 5 kartus viršijo įprastą ekspoziciją žmogui pagal AUC. Šunims serumo transaminazių aktyvumo padidėjimas koreliavo su kepenų nekroze, tačiau žiurkėms nenustatytas. Atliekant 13 savaičių ar ilgesnius tyrimus, žiurkėms ar šunims sutrikusios kepenų funkcijos ar lėtinio transaminazių aktyvumo padidėjimo nenustatyta.

#### Genotoksiškumas

Idelalisibas nesukėlė mutacijų mikroorganizmų mutagenezės (*Ames*) tyrimo metu, neturėjo klastogeninio poveikio *in vitro* chromosomų pokyčių tyrimo metu naudojant žmogaus periferinio kraujo limfocitus ir nebuvo genotoksiškas *in vivo* tyrime su žiurkių mikrobranduolių ląstelėmis.

#### Kancerogeniškumas

Galimas idelalisibo kancerogeninis poveikis buvo vertinamas 26 savaičių trukmės tyrimo su transgeninėmis RasH2 pelėmis ir 2 metų trukmės tyrimo su žiurkėmis metu. Pelėms idelalisibas nesukėlė kancerogeninio poveikio, kai ekspozicija iki 1,4/7,9 karto (patinams / patelėms) viršijo piktybinėmis kraujo ligomis sergančių pacientų ekspoziciją, nustatomą du kartus per parą vartojant rekomenduojamą 150 mg dozę. Retais atvejais žiurkių patinams nustatytas su doze susijęs kasos salelių ląstelių navikų padažnėjimas, kai ekspozicija sudarė iki 0,4 žmogaus ekspozicijos, skiriant rekomenduojamą dozę; kai žiurkių patelių ekspozicija sudarė 0,62 ribinės ekspozicijos, panašių rezultatų negauta.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Atliekant poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimus su žiurkėmis, nustatytas persileidimų po įsitvirtinimo gimdoje skaičiaus padidėjimas, sklaidos defektai (uodegos slankstelių ir kai kuriais atvejais taip pat kryžkaulio slankstelių nebuvimas), skeleto sutrikimai bei vaisiaus kūno masės sumažėjimas. Sklaidos defektai nustatyti, kai ekspozicija nuo 12 kartų viršijo ekspoziciją žmogui pagal AUC. Poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi kitoms rūšims tyrimų neatlikta.

Sėklidžių sėklinių latakų degeneracija nustatyta atliekant 2-13 savaičių trukmės kartotinių dozių tyrimus su šunimis ir žiurkėmis, tačiau atliekant 26 savaičių ir ilgesnės trukmės tyrimus nenustatyta. Žiurkių patinų vaisingumo tyrimo metu sumažėjo sėklidės prielipų ir sėklidžių masė, tačiau neigiamo poveikio poravimuisi arba vaisingumo parametrams ir spermatogenezės degeneracijos arba praradimo nenustatyta. Poveikio žiurkių patelių vaisingumui nenustatyta.

#### Fototoksiškumas

Galimo idelalisibo fototoksiškumo vertinimas pelių embriono fibroblastų ląstelių linijoje BALB/c 3T3 buvo nepakankamas dėl citotoksinio poveikio *in vitro* analizėje. Pagrindinis metabolitas GS-563117 gali sustiprinti fototoksiškumą, kai ląsteles tuo pačiu metu veikia UVA šviesa. Yra potenciali rizika, kad idelalisibas, veikiant jo pagrindiniam metabolitui GS-563117, gydomiems pacientams gali sukelti jautrumą šviesai.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Kroskarmeliozės natrio druska

Karboksimetilkrakmolo natrio druska

Magnio stearatas



#### Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)

Makrogolis 3350 (E1521)

Titano dioksidas (E171)

Talkas (E553B)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

#### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

#### **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas, uždengtas polipropileniniu vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kuriame yra 60 plėvelė dengtų tablečių ir susukto poliesterio pluoštas.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 buteliukas.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Airija

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/938/002

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2014 m. rugsėjo 18 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per 8 mėnesius nuo registravimo dienos. Vėliau registruotojas periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
Pareiškėjas turi pateikti galutinę 3-iosios fazės tęstinės tyrimo GS-US-312-0117 fazės ataskaitą, kad būtų įvertintas idelalisibo (GS-1101), vartojamo kartu su rituksimabu anksčiau gydytai LLL gydyti, veiksmingumas ir saugumas. Reikia pateikti atnaujintą informaciją apie pacientų, turinčių arba neturinčių 17p deleciją ir (arba) <i>TP53</i> mutaciją, ir visos populiacijos IBLP, BI ir atsako trukmę.	2018 m. gruodžio mėn. 31 d.
Pareiškėjas turi pateikti galutinę 2-osios fazės tyrimo 101-09 ataskaitą, kad būtų įvertintas idelalisibo veiksmingumas ir saugumas tiriamiesiems, sergantiems neskausminga B ląstelių NHL, kurie buvo atsparūs rituksimabui ir alkilinantiesiems preparatams. Reikia pateikti atnaujintus tiriamųjų, kuriems pradinio įvertinimo metu nustatyta limfopenija, saugumo ir veiksmingumo rezultatus, įskaitant bendrąjį išgyvenamumą, ir atnaujintas analizes.	2019 m. birželio mėn. 30 d
Pareiškėjas turi pateikti galutinę tęstinės tyrimo 101-99 fazės ataskaitą.	2018 m. gruodžio mėn. 31 d.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖS ETIKETĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zydelig 100 mg plėvele dengtos tabletės  
Idelalisibas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg idelalisibo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110), žiūrėkite pakuotės lapelį, kuriame pateikiama daugiau informacijos.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės  
60 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/938/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Zydelig 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC: {numeris}  
SN: {numeris}  
NN: {numeris}



## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **BUTELIUKO ETIKETĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zydelig 100 mg plėvele dengtos tabletės  
Idelalisibas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg idelalisibo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110), žiūrėkite pakuotės lapelį, kuriame pateikiama daugiau informacijos.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės  
60 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/938/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****DĖŽUTĖS ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zydelig 150 mg plėvele dengtos tabletės  
Idelalisibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg idelalisibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės  
60 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/938/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Zydelig 150 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC: {numeris}  
SN: {numeris}  
NN: {numeris}

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zydelig 150 mg plėvele dengtos tabletės  
Idelalisibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg idelalisibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengtos tabletės  
60 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/938/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Zydelig 100 mg plėvele dengtos tabletės** Idelalisibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Zydelig ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zydelig
3. Kaip vartoti Zydelig
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zydelig
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Zydelig ir kam jis vartojamas**

Zydelig yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos idelalisibo. Jis veikia blokuodamas fermento, dalyvaujančio tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų limfocitais, dauginimesi ir gyvavime, poveikį. Kadangi šis fermentas tam tikrose vėžinėse baltosiose kraujo ląstelėse tampa pernelyg aktyvus, blokuodamas šį fermentą, Zydelig sunaikins ir sumažins vėžinių ląstelių skaičių.

Zydelig galima vartoti gydant dviejų skirtingų tipų vėžį.

##### **Lėtinė limfocitinė leukemija**

*Lėtinė limfocitinė leukemija* (LLL) – tai tam tikros rūšies baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų B limfocitais, vėžys. Sergant šia liga, limfocitai per greitai dauginasi ir per ilgai gyvuoja, todėl kraujyje jų cirkuliuoja per daug.

Sergant LLL, gydymas Zydelig taikomas kartu su kitu vaistu (rituksimabu arba ofatumumabu), pacientams, kuriems yra tam tikrų didelės rizikos veiksnių, arba pacientams, kurių vėžys atsinaujino po mažiausiai vieno ankstesnio gydymo.

##### **Folikulinė limfoma**

*Folikulinė limfoma* (FL) – tai tam tikros rūšies baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų B limfocitais, vėžys. Sergant folikuline limfoma, B limfocitai per greitai dauginasi ir per ilgai gyvuoja, todėl limfmazgiuose jų yra per daug. Sergant FL, Zydelig skiriamas vienas gydyti pacientams, kurių vėžys nereagavo į du ankstesnius gydymus nuo vėžio.



## 2. Kas žinotina prieš vartojant Zydelig

### Zydelig vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** idelalisibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).  
→ Tokiu atveju **pasitarkite su gydytoju**.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Zydelig. Pasakykite gydytojui:

- jeigu Jūsų kepenų veikla sutrikusi;
- jeigu sergate bet kokiomis kitomis ligomis arba yra kita būklė (ypač infekcija arba karščiavimas).

Zydelig vartojantiems pacientams pasireiškė sunkios ir mirtinos infekcijos. Kol vartojate Zydelig, turite vartoti papildomą gydytojo skirtą vaistą vieno tipo infekcijai išvengti. Gydytojas stebės, ar Jums nėra infekcijos. Jeigu vartodami Zydelig susirgote (ypač jei karščiuojate, kosite arba pasunkėjo kvėpavimas), nedelsdami pasakykite gydytojui.

Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu pastebite arba kas nors kitas pastebi, kad Jums pasireiškia atminties praradimas, sunkumas mąstyti, sunkumas vaikščioti arba regėjimo praradimas. Tokius simptomus gali sukelti labai reta, bet pavojinga smegenų infekcija, kuri gali baigtis mirtimi (progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija, arba PDL).

**Bus reguliariai tiriamas Jūsų kraujas** prieš gydymą Zydelig ir gydymo metu. Taip siekiama patikrinti, ar Jums nėra infekcijos, ar tinkamai veikia kepenys ir ar Jūsų kraujo ląstelių skaičius yra normalus. Jei reikia, gydytojas gali nuspręsti, kuriam laikui nutraukti gydymą ir paskui vėl pradėti gydymą tokia pačia arba mažesne vaisto doze. Gydytojas gali nuspręsti visam laikui nutraukti gydymą Zydelig.

Zydelig gali sukelti sunkų viduriavimą. Pastebėję pirmą viduriavimo požymį, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Zydelig gali sukelti plaučių uždegimą. Nedelsdami pasakykite gydytojui:

- jeigu Jums yra naujai atsiradęs ar sunkėjantis kosulys;
- jeigu Jums yra dusulys arba pasunkėjęs kvėpavimas.

Kai kuriems žmonėms, kurie Zydelig vartojo kartu su kitais vaistais, sukeliančiais galimai gyvybei pavojingas pūslių susidarymo odoje būkles, pasireiškė šios sunkios būklės. Pūslės taip pat gali susidaryti burnos, lytinių organų ir (arba) akių gleivinėje. Odos lupimasis gali sukelti sunkią infekciją. Nedelsdami pasakykite gydytojui:

- jeigu Jūsų oda yra paraudusi ir joje susidarė pūslių;
- jeigu Jūsų burnos, lytinių organų ir (arba) akių gleivinė yra patinusi ir joje susidarė pūslių.

Pirmąsias kelias gydymo savaites laboratoriniai tyrimai gali rodyti, kad Jūsų kraujyje padaugėjo baltųjų kraujo kūnelių (vadinamų „limfocitais“). Tai tikėtinas poveikis, kuris gali trukti kelis mėnesius. Paprastai tai nereiškia, kad Jums pasunkėjo kraujo vėžys. Prieš gydymas Zydelig ir gydymo metu Jūsų gydytojas tikrins Jūsų kraujo ląstelių skaičių, ir retais atvejais gali prireikti Jums skirti kitą vaistą. Pasitarkite su gydytoju, ką reiškia Jūsų tyrimų rezultatai.

### Vaikams ir paaugliams

Negalima skirti šio vaisto vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes vartojimas šioje amžiaus grupėje neištirtas.

### Kiti vaistai ir Zydelig

**Zydelig negalima vartoti su kitais vaistais, jeigu gydytojas nenurodė, kad tai saugu.**

**Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.** Tai yra labai svarbu, nes vartojant kelis vaistus tuo pačiu metu gali susilpnėti arba sustiprėti jų poveikis.

Vartojant Zydelig su tam tikrais vaistais, jie gali nustoti veikti tinkamai arba gali pasunkėti šalutinis poveikis. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- **alfuzoziną**, vaistą, vartojamą padidėjusiai prostatai gydyti;
- **dabigatraną, varfariną**, vaistus, vartojamus kraujui skystinti;
- **amjodaroną, bepridilį, dizopiramidą, lidokainą, chinidiną**, vaistus, vartojamus širdies sutrikimams gydyti;
- **dihidroergotaminą, ergotaminą**, vaistus, vartojamus migreniniam galvos skausmui gydyti;
- **cisapridą**, vaistą, vartojamą tam tikriems skrandžio sutrikimams lengvinti;
- **pimozidą**, vaistą, vartojamą nenormalioms mintims ar jausmams gydyti;
- **midazolamą, triazolamą**, kai vartojami per burną miegui pagerinti ir (arba) nerimui malšinti;
- **kvetiapiną**, vaistą, vartojamą šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir didžiosios depresijos sutrikimui gydyti;
- **amlodipiną, diltiazemą, felodipiną, nikardipiną, nifedipiną**, vaistus, vartojamus aukštam kraujospūdžiui mažinti ir širdies sutrikimams gydyti;
- **bozentaną**, vaistą, vartojamą arterinei plaučių hipertenzijai gydyti;
- **sildenafilį, tadalafilį**, vaistus, vartojamus impotencijai ir plaučių hipertenzijai, t. y. plaučių ligai, sunkinančiai kvėpavimą, gydyti;
- **budezonidą, flutikazoną**, vaistus, vartojamus šienligei ir astmai gydyti bei **salmeterolį**, vartojamą astmai gydyti;
- **rifabutiną**, vaistą vartojamą bakterinėms infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti;
- **itrakonazolą, ketokonazolą, pozakonazolą, vorikonazolą**, vaistus, vartojamus grybelinėms infekcijoms gydyti;
- **boceprevirą, telaprevirą**, vaistus, vartojamus hepatitui C gydyti;
- **karbamazepiną, S-mefenitoiną, fenitoiną**, vaistus, vartojamus epilepsijos priepuoliams išvengti;
- **rifampiciną**, vaistą, vartojamą tuberkuliozės ir kitų infekcinių ligų profilaktikai ir gydymui;
- **jonažolę (*Hypericum perforatum*)**, augalinį vaistą, vartojamą sergant depresija ir esant nerimui;
- **alfentanilį, fentanilį, metadoną, buprenorfiną ar naloksoną**, vaistus, vartojamus skausmui malšinti;
- **ciklosporiną, sirolimužą, takrolimužą**, vaistus, vartojamus organizmo imuninės sistemos atsakui kontroliuoti po organų persodinimo;
- **kolchiciną**, vaistą, vartojamą podagrai gydyti;
- **trazodoną**, vaistą, vartojamą depresijai gydyti;
- **buspironą, klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą, zolpidemą**, vaistus, vartojamus nervų sistemos sutrikimams gydyti;
- **dasatinibą, nilotinibą, paklitakselį, vinblastiną, vinkristiną**, vaistus, vartojamus vėžiui gydyti;
- **geriamuosius ar implantuojamuosius hormoninius kontraceptikus**, vartojamus nėštumui išvengti;
- **klaritromiciną, telitromiciną**, vaistus, vartojamus bakterinėms infekcijoms gydyti;
- **atorvastatiną, lovastatiną, simvastatiną**, vaistus, vartojamus cholesterolio kiekiui sumažinti.

Zydelig galima skirti su kitais vaistais, skirtais LLL gydyti. Labai svarbu, kad perskaitytumėte ir su šiais vaistais pateikiamus pakuotės lapelius.

Jeigu kiltų klausimų dėl bet kurių vaistų vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

#### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- **Zydelig negalima vartoti nėštumo metu.** Duomenų apie šio vaisto vartojimo nėštumo metu saugumą nėra.

- Gydomo Zydelig metu ir 1 mėnesį po paskutinio vaisto vartojimo **naudokite veiksmingą kontracepcijos metodą**, kad nepastotumėte.
- **Zydelig gali sumažinti kontraceptinių tablečių ir implantuojamųjų hormoninių kontraceptikų poveikį.** Jūs turite taip pat naudoti barjerinį kontracepcijos metodą, tokį kaip prezervatyvus arba „spirale“ Zydelig vartojimo metu ir 1 mėnesį po paskutinio vaisto vartojimo.
- **Jeigu pastojote, nedelsdama apie tai pasakykite gydytojui.**

**Vartojant Zydelig žindyti negalima.** Jeigu šiuo metu žindote kūdikį, prieš pradėdama gydymą Zydelig, kreipkitės į gydytoją. Nežinoma, ar Zydelig veiklioji medžiaga išsiskiria į motinos pieną.

#### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Zydelig gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus veikti neturėtų.

#### **Zydelig sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110)**

Pasakykite gydytojui, jeigu yra alergija saulėlydžio geltonajam FCF (E110). Zydelig sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF, kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

### **3. Kaip vartoti Zydelig**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

**Rekomenduojama dozė** yra 150 mg du kartus per parą, vartojant per burną. Tačiau, pasireiškus tam tikram šalutiniam poveikiui, gydytojas gali sumažinti šią dozę iki 100 mg, vartojamos du kartus per parą.

Zydelig galima vartoti su maistu arba be jo.

**Nurykite tabletę visą.** Nekramtykite ir nesmulkinkite tabletes. Pasakykite gydytojui, jeigu Jums sunku nuryti tabletes.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Zydelig dozę?**

Netyčia pavartojus didesnę Zydelig dozę nei rekomenduojama, gali padidėti šio vaisto šalutinio poveikio rizika (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*).

Nedelsdami kreipkitės pagalbos į savo gydytoją arba artimiausią greitosios medicinos pagalbos skyrių. Pasiimkite buteliuką ir šį pakuotės lapelį, kad būtų lengviau paaiškinti, ką vartojote.

#### **Pamiršus pavartoti Zydelig**

Būkite atidus, kad nepraleistumėte Zydelig dozės. Jeigu nesuvartojote dozės ir praėjo mažiau nei 6 valandos, suvartokite praleistą dozę nedelsdami. Kitą dozę vartokite įprastu laiku. Jeigu nesuvartojote dozės ir praėjo daugiau nei 6 valandos, palaukite ir vartokite tolesnę dozę įprastu laiku.

#### **Negalima nustoti vartoti Zydelig**

Negalima nustoti vartoti šį vaistą, jeigu gydytojas nenurodė to daryti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus.**

**Nedelsdami NUTRAUKITE Zydelig vartojimą ir kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškė bent viena iš šių būklių:**

- oda yra paraudusi ir joje susidarė pūslių;
- burnos, lytinių organų ir (arba) akių gleivinė yra patinusi ir joje susidarė pūslių.

**Kitas šalutinis poveikis**

**Labai dažnas šalutinis poveikis**

*(gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)*

- viduriavimas ir (arba) storosios žarnos uždegimas;
- bėrimas;
- baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus pokyčiai;
- infekcijos;
- karščiavimas.

*Taip pat kraujo tyrimai gali rodyti:*

- padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą kraujyje.

**Dažnas šalutinis poveikis**

*(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)*

- plaučių uždegimas;
- kepenų pažeidimas.

*Taip pat kraujo tyrimai gali rodyti:*

- padidėjusį riebalų kiekį kraujyje.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Zydelig**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

**Zydelig sudėtis**

- **Veiklioji medžiaga yra idelalisibas.** Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg idelalisibo.

- **Pagalbinės medžiagos yra**

*Tabletės šerdis:*

mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė (E463), kroskarmeliozės natrio druska, karboksimetilkrakmolo natrio druska, magnio stearatas.

*Tabletės plėvelė:*

polivinilo alkoholis (E1203), makrogolis 3350 (E1521), titano dioksidas (E171), talkas (E553B), saulėlydžio geltonasis FCF (E110).

### **Zydelig išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Plėvelė dengtos tabletės – tai oranžinės, ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje išpaustas įrašas „GSI“, o kitoje – „100“.

Tiekiami šio dydžio pakuotė: išorinė dėžutė, kurioje yra 1 plastikinis buteliukas su 60 plėvele dengtu tablečių.

### **Registruotojas**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Zydelig 150 mg plėvele dengtos tabletės** Idelalisibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Zydelig ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zydelig
3. Kaip vartoti Zydelig
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zydelig
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Zydelig ir kam jis vartojamas**

Zydelig yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos idelalisibo. Jis veikia blokuodamas fermento, dalyvaujančio tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų limfocitais, dauginimesi ir gyvavime, poveikį. Kadangi šis fermentas tam tikrose vėžinėse baltosiose kraujo ląstelėse tampa pernelyg aktyvus, blokuodamas šį fermentą, Zydelig sunaikins ir sumažins vėžinių ląstelių skaičių.

Zydelig galima vartoti gydant dviejų skirtingų tipų vėžį.

##### **Lėtinė limfocitinė leukemija**

*Lėtinė limfocitinė leukemija* (LLL) – tai tam tikros rūšies baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų B limfocitais, vėžys. Sergant šia liga, limfocitai per greitai dauginasi ir per ilgai gyvuoja, todėl kraujyje jų cirkuliuoja per daug.

Sergant LLL, gydymas Zydelig taikomas kartu su kitu vaistu (rituksimabu arba ofatumumabu), pacientams, kuriems yra tam tikrų didelės rizikos veiksnių, arba pacientams, kurių vėžys atsinaujino po mažiausiai vieno ankstesnio gydymo.

##### **Folikulinė limfoma**

*Folikulinė limfoma* (FL) – tai tam tikros rūšies baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų B limfocitais, vėžys. Sergant folikuline limfoma, B limfocitai per greitai dauginasi ir per ilgai gyvuoja, todėl limfmazgiuose jų yra per daug. Sergant FL, Zydelig skiriamas vienas gydyti pacientams, kurių vėžys nereagavo į du ankstesnius gydymus nuo vėžio.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Zydelig

### Zydelig vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** idelalisibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).  
→ Tokiu atveju **pasitarkite su gydytoju**.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Zydelig. Pasakykite gydytojui:

- jeigu Jūsų kepenų veikla sutrikusi;
- jeigu sergate bet kokiomis kitomis ligomis arba yra kita būklė (ypač infekcija arba karščiavimas).

Zydelig vartojantiems pacientams pasireiškė sunkios ir mirtinos infekcijos. Kol vartojate Zydelig, turite vartoti papildomą gydytojo skirtą vaistą vieno tipo infekcijai išvengti. Gydytojas stebės, ar Jums nėra infekcijos. Jeigu vartodami Zydelig susirgote (ypač jei karščiuojate, kosite arba pasunkėjo kvėpavimas), nedelsdami pasakykite gydytojui.

Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu pastebite arba kas nors kitas pastebi, kad Jums pasireiškia atminties praradimas, sunkumas mąstyti, sunkumas vaikščioti arba regėjimo praradimas. Tokius simptomus gali sukelti labai reta, bet pavojinga smegenų infekcija, kuri gali baigtis mirtimi (progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija, arba PDL).

**Bus reguliariai tiriamas Jūsų kraujas** prieš gydymą Zydelig ir gydymo metu. Taip siekiama patikrinti, ar Jums nėra infekcijos, ar tinkamai veikia kepenys ir ar Jūsų kraujo ląstelių skaičius yra normalus. Jei reikia, gydytojas gali nuspręsti, kuriam laikui nutraukti gydymą ir paskui vėl pradėti gydymą tokia pačia arba mažesne vaisto doze. Gydytojas gali nuspręsti visam laikui nutraukti gydymą Zydelig.

Zydelig gali sukelti sunkų viduriavimą. Pastebėję pirmą viduriavimo požymį, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Zydelig gali sukelti plaučių uždegimą. Nedelsdami pasakykite gydytojui:

- jeigu Jums yra naujai atsiradęs ar sunkėjantis kosulys;
- jeigu Jums yra dusulys arba pasunkėjęs kvėpavimas.

Kai kuriems žmonėms, kurie Zydelig vartojo kartu su kitais vaistais, sukeliančiais galimai gyvybei pavojingas pūslių susidarymo odoje būkles, pasireiškė šios sunkios būklės. Pūslės taip pat gali susidaryti burnos, lytinių organų ir (arba) akių gleivinėje. Odos lupimasis gali sukelti sunkią infekciją. Nedelsdami pasakykite gydytojui:

- jeigu Jūsų oda yra paraudusi ir joje susidarė pūslių;
- jeigu Jūsų burnos, lytinių organų ir (arba) akių gleivinė yra patinusi ir joje susidarė pūslių.

Pirmąsias kelias gydymo savaites laboratoriniai tyrimai gali rodyti, kad Jūsų kraujyje padaugėjo baltųjų kraujo kūnelių (vadinamų „limfocitais“). Tai tikėtinas poveikis, kuris gali trukti kelis mėnesius. Paprastai tai nereiškia, kad Jums pasunkėjo kraujo vėžys. Prieš gydymas Zydelig ir gydymo metu Jūsų gydytojas tikrins Jūsų kraujo ląstelių skaičių, ir retais atvejais gali prireikti Jums skirti kitą vaistą. Pasitarkite su gydytoju, ką reiškia Jūsų tyrimų rezultatai.

### Vaikams ir paaugliams

Negalima skirti šio vaisto vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes vartojimas šioje amžiaus grupėje neištirtas.

### Kiti vaistai ir Zydelig

**Zydelig negalima vartoti su kitais vaistais, jeigu gydytojas nenurodė, kad tai saugu.**



**Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.** Tai yra labai svarbu, nes vartojant kelis vaistus tuo pačiu metu gali susilpnėti arba sustiprėti jų poveikis.

Vartojant Zydelig su tam tikrais vaistais, jie gali nustoti veikti tinkamai arba gali pasunkėti šalutinis poveikis. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- **alfuzoziną**, vaistą, vartojamą padidėjusiai prostatai gydyti;
- **dabigatraną, varfariną**, vaistus, vartojamus kraujui skystinti;
- **amjodaroną, bepridilį, dizopiramidą, lidokainą, chinidiną**, vaistus, vartojamus širdies sutrikimams gydyti;
- **dihidroergotaminą, ergotaminą**, vaistus, vartojamus migreniniam galvos skausmui gydyti;
- **cisapridą**, vaistą, vartojamą tam tikriems skrandžio sutrikimams lengvinti;
- **pimozidą**, vaistą, vartojamą nenormalioms mintims ar jausmams gydyti;
- **midazolamą, triazolamą**, kai vartojami per burną miegui pagerinti ir (arba) nerimui malšinti;
- **kvetiapiną**, vaistą, vartojamą šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir didžiosios depresijos sutrikimui gydyti;
- **amlodipiną, diltiazemą, felodipiną, nikardipiną, nifedipiną**, vaistus, vartojamus aukštam kraujospūdžiui mažinti ir širdies sutrikimams gydyti;
- **bozentaną**, vaistą, vartojamą arterinei plaučių hipertenzijai gydyti;
- **sildenafilį, tadalafilį**, vaistus, vartojamus impotencijai ir plaučių hipertenzijai, t. y. plaučių ligai, sunkinančiai kvėpavimą, gydyti;
- **budezonidą, flutikazoną**, vaistus, vartojamus šienligei ir astmai gydyti bei **salmeterolį**, vartojamą astmai gydyti;
- **rifabutiną**, vaistą vartojamą bakterinėms infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti;
- **itrakonazolą, ketokonazolą, pozakonazolą, vorikonazolą**, vaistus, vartojamus grybelinėms infekcijoms gydyti;
- **boceprevirą, telaprevirą**, vaistus, vartojamus hepatitui C gydyti;
- **karbamazepiną, S-mefenitoiną, fenitoiną**, vaistus, vartojamus epilepsijos priepuoliams išvengti;
- **rifampiciną**, vaistą, vartojamą tuberkuliozės ir kitų infekcinių ligų profilaktikai ir gydymui;
- **jonažolę (*Hypericum perforatum*)**, augalinį vaistą, vartojamą sergant depresija ir esant nerimui;
- **alfentanilį, fentanilį, metadoną, buprenorfiną ar naloksoną**, vaistus, vartojamus skausmui malšinti;
- **ciklosporiną, sirolimužą, takrolimužą**, vaistus, vartojamus organizmo imuninės sistemos atsakui kontroliuoti po organų persodinimo;
- **kolchiciną**, vaistą, vartojamą podagrai gydyti;
- **trazodoną**, vaistą, vartojamą depresijai gydyti;
- **buspironą, klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą, zolpidemą**, vaistus, vartojamus nervų sistemos sutrikimams gydyti;
- **dasatinibą, nilotinibą, paklitakselį, vinblastiną, vinkristiną**, vaistus, vartojamus vėžiui gydyti;
- **geriamuosius ar implantuojamuosius hormoninius kontraceptikus**, vartojamus nėštumui išvengti;
- **klaritromiciną, telitromiciną**, vaistus, vartojamus bakterinėms infekcijoms gydyti;
- **atorvastatiną, lovastatiną, simvastatiną**, vaistus, vartojamus cholesterolio kiekiui sumažinti.

Zydelig galima skirti su kitais vaistais, skirtais LLL gydyti. Labai svarbu, kad perskaitytumėte ir su šiais vaistais pateikiamus pakuotės lapelius.

Jeigu kiltų klausimų dėl bet kurių vaistų vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

#### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- **Zydelig negalima vartoti nėštumo metu.** Duomenų apie šio vaisto vartojimo nėštumo metu saugumą nėra.

- Gydomo Zydelig metu ir 1 mėnesį po paskutinio vaisto vartojimo **naudokite veiksmingą kontracepcijos metodą**, kad nepastotumėte.
- **Zydelig gali sumažinti kontraceptinių tablečių ir implantuojamųjų hormoninių kontraceptikų poveikį.** Jūs turite taip pat naudoti barjerinį kontracepcijos metodą, tokį kaip prezervatyvus arba „spirale“ Zydelig vartojimo metu ir 1 mėnesį po paskutinio vaisto vartojimo.
- **Jeigu pastojote, nedelsdama apie tai pasakykite gydytojui.**

**Vartojant Zydelig žindyti negalima.** Jeigu šiuo metu žindote kūdikį, prieš pradėdama gydymą Zydelig, kreipkitės į gydytoją. Nežinoma, ar Zydelig veiklioji medžiaga išsiskiria į motinos pieną.

#### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Zydelig gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus veikti neturėtų.

### **3. Kaip vartoti Zydelig**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

**Rekomenduojama dozė** yra 150 mg du kartus per parą, vartojant per burną. Tačiau, pasireiškus tam tikram šalutiniam poveikiui, gydytojas gali sumažinti šią dozę iki 100 mg, vartojamos du kartus per parą.

Zydelig galima vartoti su maistu arba be jo.

**Nurykite tabletes visą.** Nekramtykite ir nesmulkinkite tabletes. Pasakykite gydytojui, jeigu Jums sunku nuryti tabletes.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Zydelig dozę?**

Netyčia pavartojus didesnę Zydelig dozę nei rekomenduojama, gali padidėti šio vaisto šalutinio poveikio rizika (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*).

Nedelsdami kreipkitės pagalbos į savo gydytoją arba artimiausią greitosios medicinos pagalbos skyrių. Pasiimkite buteliuką ir šį pakuotės lapelį, kad būtų lengviau paaiškinti, ką vartojote.

#### **Pamiršus pavartoti Zydelig**

Būkite atidus, kad nepraleistumėte Zydelig dozės. Jeigu nesuvartojote dozės ir praėjo mažiau nei 6 valandos, suvartokite praleistą dozę nedelsdami. Kitą dozę vartokite įprastu laiku. Jeigu nesuvartojote dozės ir praėjo daugiau nei 6 valandos, palaukite ir vartokite tolesnę dozę įprastu laiku.

#### **Negalima nustoti vartoti Zydelig**

Negalima nustoti vartoti šį vaistą, jeigu gydytojas nenurodė to daryti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus.**

**Nedelsdami NUTRAUKITE Zydelig vartojimą ir kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškė bent viena iš šių būklių:**

- oda yra paraudusi ir joje susidarė pūslių;
- burnos, lytinių organų ir (arba) akių gleivinė yra patinusi ir joje susidarė pūslių.

## Kitas šalutinis poveikis

### Labai dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- viduriavimas ir (arba) storosios žarnos uždegimas;
- bėrimas;
- baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus pokyčiai;
- infekcijos;
- karščiavimas.

Taip pat kraujo tyrimai gali rodyti:

- padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą kraujyje.

### Dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- plaučių uždegimas;
- kepenų pažeidimas.

Taip pat kraujo tyrimai gali rodyti:

- padidėjusį riebalų kiekį kraujyje.

### Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Zydelig

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Zydelig sudėtis

- **Veiklioji medžiaga yra** idelalisibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg idelalisibo.
- **Pagalbinės medžiagos yra**  
*Tabletės šerdis:*  
mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė (E463), kroskarmeliozės natrio druska, karboksietilkrakmolo natrio druska, magnio stearatas.

*Tabletės plėvelė:*

polivinilo alkoholis (E1203), makrogolis 3350 (E1521), titano dioksidas (E171), talkas (E553B), raudonasis geležies oksidas (E172).

## **Zydelig išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Plėvele dengtos tabletės – tai rožinės, ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas įrašas „GSI“, o kitoje – „150“.

Tiekiami šio dydžio pakuotė: išorinė dėžutė, kurioje yra 1 plastikinis buteliukas su 60 plėvele dengtu tablečių.

### **Registruotojas**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

### **España**

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

### **Polska**

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

**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>