

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Devas pielāgošana

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Ārstēšana ar Zydelig ir jāpārtrauc, ja ir 3. vai 4. smaguma pakāpes aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (alanīna aminotransferāze [AlAT]/aspartāta aminotransferāze [AsAT] > 5 x pārsniedz normas augšējo robežu [NAR]). Tiklīdz vērtības samazinās līdz 1. smaguma pakāpei vai zemākam līmenim (AlAT/AsAT ≤ 3 x pārsniedz NAR), ārstēšanu var atsākt, lietojot 100 mg divas reizes dienā.

Ja šis notikums neatkārtojas, devu pēc ārstējošā ārsta ieskatiem var palielināt līdz 150 mg divas reizes dienā.

Ja šis notikums atkārtojas, ārstēšana ar Zydelig ir jāpārtrauc līdz brīdim, kad vērtības samazinās līdz 1. smaguma pakāpei vai zemākam līmenim; tad pēc ārstējošā ārsta ieskatiem var apsvērt terapijas atsākšanu, lietojot 100 mg divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Caureja/kolīts

Ārstēšana ar Zydelig ir jāpārtrauc, ja ir 3. vai 4. smaguma pakāpes caureja/kolīts. Tiklīdz caureja/kolīts samazinās līdz 1. smaguma pakāpei vai zemākam līmenim, ārstēšanu var atsākt, lietojot 100 mg divas reizes dienā. Ja caureja/kolīts neatkārtojas, devu pēc ārstējošā ārsta ieskatiem var palielināt līdz 150 mg divas reizes dienā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pneimonīts

Ārstēšana ar Zydelig ir jāpārtrauc, ja pastāv aizdomas par pneimonītu. Tiklīdz pneimonīts ir izzudis un ja nepieciešama atkārtota ārstēšana, var apsvērt ārstēšanas atsākšanu, lietojot 100 mg divas reizes dienā. Ārstēšana ar Zydelig ir pilnībā jāpārtrauc, ja attīstās vidēji smags vai smags simptomātisks pneimonīts vai organizējoša pneimonija (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Izsitumi

Ārstēšana ar Zydelig ir jāpārtrauc, ja ir 3. vai 4. smaguma pakāpes izsitumi. Tiklīdz izsitumi samazinās līdz 1. smaguma pakāpei vai zemākam līmenim, ārstēšanu var atsākt, lietojot 100 mg divas reizes dienā. Ja izsitumi neatkārtojas, devu pēc ārstējošā ārsta ieskatiem var palielināt līdz 150 mg divas reizes dienā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Neitropēnija

Pacientu ārstēšana ar Zydelig ir jāpārtrauc, ja absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (*absolute neutrophil count*, ANC) ir mazāks par 500/mm³. ANC ir jāuzrauga vismaz reizi nedēļā, līdz ANC sasniedz ≥ 500/mm³, kad ārstēšanu var atsākt, lietojot 100 mg divas reizes dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

| ANC 1 000 līdz < 1 500/mm ³ | ANC 500 līdz < 1 000/mm ³ | ANC < 500/mm ³ |
|--|--|---|
| Nemainīt Zydelig devu. | Nemainīt Zydelig devu. Uzraudzīt ANC vismaz reizi nedēļā. | Pārtraukt Zydelig lietošanu. Uzraudzīt ANC vismaz reizi nedēļā līdz ANC sasniedz ≥ 500/mm ³ , tad var atsākt Zydelig 100 mg divas reizes dienā devas lietošanu. |

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) īpaša devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Uzsākot ārstēšanu ar Zydelig, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama, bet ieteicama pastiprināta nevēlamo blakusparādību kontrole (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Dati nav pietiekami, lai sniegtu devu ieteikumus pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tāpēc ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Zydelig šajā populācijā, un ieteicama pastiprināta nevēlamo blakusparādību kontrole (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Zydelig drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Zydelig ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Pacientiem jāpaskaidro, ka tablete ir jānorij vesela. Apvalkoto tableti nedrīkst sakošļāt vai sasmalcināt. Apvalkoto tableti var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nopietnas infekcijas

Ārstēšanu ar Zydelig nedrīkst uzsākt pacientiem ar esošas sistēmiskas bakteriālas, sēnīšu vai vīrusu infekcijas pazīmēm.

Lietojojot idelalisibu, novērotas nopietnas un letālas infekcijas, ieskaitot oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija (PJP) un citomegalovīrusu (CMV) infekcija. Tāpēc visu idelalisiba terapijas laiku un 2 līdz 6 mēnešu periodā pēc terapijas pārtraukšanas visiem pacientiem ir jāsaņem PJP profilakses terapija. Profilakses ilgumu pēc terapijas izvēlas, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu, un to var ietekmēt pacienta riska faktori, piemēram, vienlaicīga kortikosteroīdu terapija un ilgstoša neitropēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Visu ārstēšanas laiku pacienti ir jānovēro, vai nerodas elpošanas traucējumu pazīmes un simptomi. Pacientiem ir jānorāda nekavējoties ziņot par jauniem elpošanas traucējumu simptomiem.

Pacientiem ar pozitīvu CMV seroloģiju idelalisiba terapijas sākumā vai citiem pierādījumiem par CMV infekciju anamnēzē ieteicama regulāra CMV infekcijas klīniskā un laboratoriskā kontrole. Pacienti ar CMV virēmiju, bet bez CMV infekcijas klīniskajām pazīmēm, ir rūpīgi jānovēro. Pacientiem ar pierādītu CMV virēmiju un CMV infekcijas klīniskajām pazīmēm ir jāapsver idelalisiba lietošanas pārtraukšana līdz infekcijas izārstēšanai. Ja tiek izlemts, ka idelalisiba lietošanas atsākšanas ieguvumi atsver iespējamus riskus, jāapsver profilaktiskas (*pre-emptive*) CMV terapijas uzsākšana.

Pēc idelalisiba lietošanas iepriekšēju vai vienlaicīgu imūnsupresīvo terapiju ietvaros, kas saistītas ar progresējošas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) attīstību, ziņots par PML gadījumiem. Ārstiem jāapsver PML iespēja, veicot diferenciāldiagnostiku pacientiem, kuriem parādījušies jauni neiroloģiski, kognitīvi vai ar uzvedību saistīti simptomi vai arī šādi simptomi pasliktinājušies. Ja pastāv aizdomas par PML, jāveic atbilstoša izmeklēšana un ārstēšana jāatliek, līdz PML diagnoze ir izslēgta. Šaubu gadījumā jāapsver pacienta nosūtīšana pie neirologa un atbilstoša PML diagnostika, tai skaitā MRI, ieteicams ar kontrastvielu, JC vīrusa DNS noteikšana cerebrospinālajā šķidrumā (CSF) un atkārtotas neiroloģiskas izmeklēšanas.

Neitropēnija

Pacientiem, kuri ārstēti ar idelalisibu, novērota ārstēšanas izraisīta 3. vai 4. smaguma pakāpes neitropēnija, ieskaitot febrilo neitropēniju. Visiem pacientiem vismaz ik pēc 2 nedēļām pirmo

6 mēnešu ārstēšanas ar idelalisibu laikā, un vismaz reizi nedēļā pacientiem, kuriem ANC ir mazāks par $1\ 000/\text{mm}^3$, nepieciešams veikt asins analīzes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Idelalisiba klīniskajos pētījumos novērota 3. un 4. smaguma pakāpes AlAT un AsAT līmeņa paaugstināšanās ($> 5 \times$ pārsniedz NAR). Ir ziņots arī par hepatocelulāriem bojājumiem, ieskaitot aknu mazspēju. Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos novēroja pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā, un pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas rādītāji atgriezās normas robežās (skatīt 4.2. apakšpunktu). 26% pacientu, kas atsāka idelalisiba lietošanu ar mazāku devu, atkārtojās AlAT/AsAT līmeņa paaugstināšanās. Ārstēšana ar Zydelig ir jāpārtrauc 3. vai 4. smaguma pakāpes AlAT/AsAT līmeņa paaugstināšanās gadījumā un ir jākontrolē aknu funkcijas. Ārstēšanu var atsākt ar mazākām devām, kad AlAT/AsAT līmenis ir pazeminājies līdz 1. smaguma pakāpei vai zemāk ($\leq 3 \times$ NAR).

AlAT, AsAT un kopējā bilirubīna līmenis jākontrolē visiem pacientiem ik pēc 2 nedēļām pirmos 3 ārstēšanas mēnešus, pēc tam – atbilstoši klīniskajām indikācijām. Ja rodas 2. smaguma pakāpes vai augstāka AlAT un/vai AsAT līmeņa paaugstināšanās, pacientu AlAT, AsAT un kopējais bilirubīna līmenis jākontrolē katru nedēļu, līdz vērtības samazinās līdz 1. smaguma pakāpei vai zemākam līmenim.

Caureja/kolīts

Smagus kolīta gadījumus, kas saistīti ar zāļu lietošanu, novēroja salīdzinoši vēlu (vairākus mēnešus) pēc terapijas sākuma, dažkārt ar strauju pasliktināšanos, bet tie izzuda pāris nedēļu laikā pēc devu lietošanas pārtraukšanas un papildu simptomātiskas terapijas uzsākšanas (piem., tādi pretiekaisuma līdzekļi kā zarnās šķīstošs budezonīds).

Pieredze, ārstējot pacientus ar zarnu iekaisuma slimību anamnēzē, ir ļoti ierobežota.

Pneimonīts un organizējoša pneimonija

Idelalisiba lietošanas laikā ir ziņots par pneimonīta un organizējošas pneimonijas gadījumiem (daži ar letālu iznākumu). Pacientiem ar smagām plaušu slimībām idelalisiba lietošana ir jāpārtrauc, un pacientam jāizvērtē iespējamā etioloģija. Ja tiek diagnosticēts vidēji smags vai smags simptomātisks pneimonīts vai organizējoša pneimonija, jāuzsāk atbilstoša ārstēšana un idelalisiba lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze

Ziņots par Stīvensa-Džonsona sindroma (Stevens-Johnson syndrome, SJS) un toksiskās epidermas nekrolīzes (toxic epidermal necrolysis, TEN) gadījumiem ar letāliem iznākumiem, kad idelalisibs tika lietots vienlaicīgi ar citām zālēm, kuru lietošana var izraisīt minētos sindromus. Ja pastāv aizdomas par SJS vai TEN, idelalisiba lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacients atbilstoši jāārstē.

CYP3A induktori

Idelalisiba iedarbība var samazināties, ja to lieto vienlaicīgi ar tādiem CYP3A induktoriem kā rifampicīns, fenitoīns, asinszāle (*Hypericum perforatum*) vai karbamazepīns. Tā kā idelalisiba koncentrācijas pazemināšanās plazmā var samazināt zāļu efektivitāti, jāizvairās no Zydelig vienlaicīgas lietošanas ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A induktoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A substrāti

Idelalisiba primārais metabolīts – GS-563117, ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors. Tādēļ idelalisibs var mijiedarboties ar zālēm, ko metabolizē CYP3A, kas var izraisīt citu zāļu koncentrācijas paaugstināšanos serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lietojot idelalisibu vienlaicīgi ar citām zālēm, ieteikumus par šo zāļu vienlaicīgu lietošanu ar CYP3A4 inhibitoriem skatīt šo zāļu aprakstā (ZA). Jāizvairās no idelalisiba vienlaicīgas lietošanas ar CYP3A substrātiem, kuriem ir smagas un/vai dzīvībai bīstamas nevēlamās blakusparādības (piem., alfuzosīna, amiodarona, cisaprīda, pimožīda, hinidīna, ergotamīna, dihidroergotamīna, kvetiapīna, lovastatīna, simvastatīna, sildenafilā, midazolāma, triazolāma) un, ja ir iespējams, jālieto alternatīvas zāles, kas ir mazāk jutīgas pret CYP3A4 inhibīciju.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ieteicama pastiprināta nevēlamo blakusparādību kontrole, jo šajā populācijā ir paredzama iedarbības pastiprināšanās, īpaši pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Idelalisiba klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Zydelig šajā populācijā.

Hronisks hepatīts

Idelalisibs nav pētīts pacientiem ar hronisku aktīvu hepatītu, tai skaitā vīrushepatītu. Jāievēro piesardzība, lietojot Zydelig pacientiem ar aktīvu hepatītu.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā idelalisiba lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc ārstēšanas beigām jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu). Sievietēm, kuras lieto hormonālās kontracepcijas līdzekļus, papildus jālieto barjeras metode kā otrs kontracepcijas veids, jo šobrīd nav zināms, vai idelalisibs var samazināt hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

Palīgvielas

Zydelig satur azokrāsvielu saulrieta dzeltenu FCF (E110), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Idelalisiba galvenokārt nodrošina aldehīda oksidāze un mazākā mērā – CYP3A un glikuronidācija (UGT1A4). Tā primārais metabolīts ir GS-563117, kas nav farmakoloģiski aktīvs. Idelalisibs un GS-563117 ir P-gp un BCRP substrāti.

Citu zāļu ietekme uz idelalisiba farmakokinētiku

CYP3A induktori

Klīniskā zāļu mijiedarbības pētījumā tika konstatēts, ka vienreizējas idelalisiba 150 mg devas vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu (spēcīgu CYP3A induktoru) samazina idelalisiba AUC_{inf} par ~75%. Jāizvairās no Zydelig vienlaicīgas lietošanas ar tādiem vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A induktoriem kā rifampicīns, fenitoīns, asinszāle vai karbamazepīns, jo var samazināties zāļu efektivitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP3A/P-gp inhibitori

Klīniskā zāļu mijiedarbības pētījumā tika konstatēts, ka vienreizējas idelalisiba 400 mg devas vienlaicīga lietošana ar 400 mg ketokonazola (spēcīgs CYP3A, P-gp un BCRP inhibitors) vienu reizi dienā palielina idelalisiba C_{max} par 26% un AUC_{inf} par 79%. Tiek uzskatīts, ka sākotnēja idelalisiba devas pielāgošana nav nepieciešama, ja to lieto kopā ar CYP3A/P-gp inhibitoriem, bet ieteicama pastiprināta nevēlamo blakusparādību kontrole.

Idelalisiba ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

CYP3A substrāti

Idelalisiba primārais metabolīts – GS-563117, ir spēcīgs CYP3A inhibitors. Klīniskā zāļu mijiedarbības pētījumā tika konstatēts, ka idelalisiba vienlaicīga lietošana ar midazolāmu (jutīgu CYP3A substrātu) palielina midazolāma C_{max} par ~140% un AUC_{inf} par ~440%, jo GS-563117 inhibē CYP3A. Idelalisiba vienlaicīga lietošana ar CYP3A substrātiem var palielināt to sistēmisko iedarbību un pastiprināt vai pagarināt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. *In vitro* CYP3A4 inhibīcija bija neatgriezeniska, tāpēc paredzams, ka pēc idelalisiba lietošanas pārtraukšanas nepieciešamas vairākas dienas, lai atjaunotos normāla enzīma aktivitāte.

1. tabulā norādīta iespējamā idelalisiba un vienlaicīgi lietoto zāļu, kas ir CYP3A substrāti, mijiedarbība (palielināšanās apzīmēta ar „↑”). Šis saraksts nav pilnīgs, un tam ir tikai rekomendējoša nozīme. Kopumā ieteikumus par vienlaicīgu lietošanu ar CYP3A4 inhibitoriem jāskatās vienlaicīgi lietoto zāļu ZA (skatīt 4.4. apakšpunktu).

1. tabula. Idelalisiba un citu zāļu, kas ir CYP3A substrāti, mijiedarbība

| Zāles | Paredzamā idelalisiba ietekme uz zāļu koncentrāciju | Klīniskie ieteikumi, lietojot vienlaicīgi ar idelalisibu |
|---|--|--|
| ALFA 1-ADRENORECEPTORU ANTAGONISTI | | |
| Alfuzosīns | ↑ koncentrāciju serumā | Idelalisibu un alfuzosīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi |
| PRETSĀPJU LĪDZEKĻI | | |
| Fentanils, alfentanils, metadons, buprenorfīns/naloksons | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama rūpīga nevēlamo blakusparādību (piem., elpošanas nomākuma, sedācijas) kontrole |
| ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI | | |
| Amiodarons, hinidīns | ↑ koncentrāciju serumā | Idelalisibu un amiodaronu vai hinidīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi. |
| Bepriidils, dizopiramīds, lidokaīns | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama klīniskā uzraudzība |
| PRETVĒŽA LĪDZEKĻI | | |
| Tirozīna kināzes inhibitori, piemēram, dasatinibs un nilotinibs, arī vinkristīns un vinblastīns | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama rūpīga šo pretvēža līdzekļu panesamības kontrole |
| ANTIKOAGULANTI | | |
| Varfarīns | ↑ koncentrāciju serumā | Lietoju vienlaicīgi ar idelalisibu, kā arī pēc idelalisiba lietošanas pārtraukšanas ieteicams kontrolēt Starptautisko standartizēto koeficientu (INR) |
| PRETEPILEPSIJAS LĪDZEKĻI | | |
| Karbamazepīns | ↑ koncentrāciju serumā | Jāuzrauga pretepilepsijas līdzekļa koncentrācija |
| ANTIDEPRESANTI | | |
| Trazodons | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicams rūpīgi titrēt antidepressanta devu un uzraudzīt atbildes reakciju uz antidepressanta lietošanu |
| PRETPODAGRAS LĪDZEKĻI | | |
| Kolhicīns | ↑ koncentrāciju serumā | Kolhicīna devu var būt nepieciešams samazināt. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem idelalisibu un kolhicīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi |
| ANTIHIPERTENSĪVIE LĪDZEKĻI | | |
| Amlodipīns, diltiazēms, felodipīns, nifedipīns, nikardipīns | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama terapeitiskās iedarbības un nevēlamo blakusparādību klīniskā kontrole |
| PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI | | |
| Pretsēnīšu līdzekļi | | |
| Ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama klīniskā uzraudzība |
| Pretmikobaktēriju līdzekļi | | |
| Rifabufīns | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama pastiprināta ar rifabufīnu saistīto nevēlamo blakusparādību, tai skaitā neitropēnijas un uveīta, kontrole |

| Zāles | Paredzamā idelalisiba ietekme uz zāļu koncentrāciju | Klīniskie ieteikumi, lietojot vienlaicīgi ar idelalisibu |
|---|--|--|
| HCV proteāzes inhibitori | | |
| Boceprevīrs, telaprevīrs | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama klīniskā kontrole |
| Makrolīdu grupas antibakteriālie līdzekļi | | |
| Klaritromicīns, telitromicīns | ↑ koncentrāciju serumā | Pacientiem ar normālu nieru funkciju vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatīna klīrens [CrCl] 60-90 ml/min) klaritromicīna devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem, kuriem CrCl < 90 ml/min, ieteicama klīniskā kontrole. Pacientiem, kuriem CrCl < 60 ml/min, jāapsver citu antibakteriālo līdzekļu lietošana. Telitromicīna lietošanas gadījumā ieteicama klīniskā uzraudzība |
| ANTIPSIHOTISKIE/NEIROLEPTISKIE LĪDZEKĻI | | |
| Kvetiapīns, pimoziāds | ↑ koncentrāciju serumā | Idelalisibu un kvetiapīnu vai pimoziādu nedrīkst lietot vienlaicīgi. Jāapsver alternatīvu zāļu, piemēram, olanzapīna lietošana |
| ENDOTELĪNA RECEPTORU ANTAGONISTI | | |
| Bosentāns | ↑ koncentrāciju serumā | Jāievēro piesardzība un rūpīgi jāuzrauga, vai pacientiem neveidojas ar bosentānu saistīta toksicitāte |
| MELNO RUDZU GRAUDU ALKALOĪDI | | |
| Ergotamīns, dihidroergotamīns | ↑ koncentrāciju serumā | Idelalisibu un ergotamīnu vai dihidroergotamīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi |
| KUŅĀ-ZARNU TRAKTA MOTORIKU VEICINOŠI LĪDZEKĻI | | |
| Cisaprīds | ↑ koncentrāciju serumā | Idelalisibu un cisaprīdu nedrīkst lietot vienlaicīgi |
| GLIKOKORTIKOĪDI | | |
| Inhalējamie/intranazāli lietojamie kortikosteroīdi: budezonīds, flutikazons | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama klīniskā uzraudzība. |
| Iekšķīgi lietojams budezonīds | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama klīniskā uzraudzība – vai nepastiprinās kortikosteroīdu iedarbības pazīmes/simptomi |
| HMG CO-A REDUKTĀZES INHIBITORI | | |
| Lovastatīns, simvastatīns | ↑ koncentrāciju serumā | Idelalisibu un lovastatīnu vai simvastatīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi. |
| Atorvastatīns | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama klīniskā uzraudzība, kā arī var apsvērt mazākas atorvastatīna sākuma devas lietošanu. Vai arī var apsvērt nomaīņu ar pravastatīnu, rosuvastatīnu vai pitavastatīnu |
| IMŪNSUPRESANTI | | |
| Ciklosporīns, sirolīms, takrolīms | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama terapeitiska uzraudzība |

| Zāles | Paredzamā idelalisiba ietekme uz zāļu koncentrāciju | Klīniskie ieteikumi, lietojot vienlaicīgi ar idelalisibu |
|---|---|---|
| INHALĒJAMIE BĒTA AGONISTI | | |
| Salmeterols | ↑ koncentrāciju serumā | Vienlaicīga salmeterola un idelalisiba lietošana nav ieteicama. Šāda kombinācija var paaugstināt ar salmeterola lietošanu saistīto kardiovaskulāro nevēlamo notikumu risku, tai skaitā QT intervāla pagarināšanās, sirdsklauvju un sinusa tahikardijas risku. |
| FOSFODIESTERĀZES INHIBITORI | | |
| Sildenafilis | ↑ koncentrāciju serumā | Plaušu hipertensijas gadījumā: idelalisibu un sildenafilu nedrīkst lietot vienlaicīgi. |
| Tadalafils | ↑ koncentrāciju serumā | Lietojot vienlaicīgi tadalafilu un idelalisibu, jāievēro piesardzība, tai skaitā jāapsver devas samazināšana. |
| Sildenafilis, tadalafils | ↑ koncentrāciju serumā | Erektīlās disfunkcijas gadījumā: izrakstot sildenafilu vai tadalafilu kopā ar idelalisibu, jāievēro īpaša piesardzība, un var apsvērt devas samazināšanu un pastiprinātu nevēlamo blakusparādību kontroli |
| NOMIERINOŠIE/MIEGA LĪDZEKĻI | | |
| Midazolāms (perorāli), triazolāms | ↑ koncentrāciju serumā | Idelalisibu un midazolāmu (perorāli) vai triazolāmu nedrīkst lietot vienlaicīgi. |
| Buspīrons, klorazepāts, diazepāms, estazolāms, flurazepāms, zolpidēms | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama nomierinošo/miega līdzekļu koncentrācijas kontrole, un var apsvērt devas samazināšanu. |

CYP2C8 substrāti

In vitro idelalisibs darbojās gan kā CYP2C8 induktors, gan inhibitors, bet nav zināms, vai šī iedarbība uz CYP2C8 substrātiem novērojama arī *in vivo*. Lietojot Zydelig kopā ar zālēm, kas ir CYP2C8 substrāti un kurām ir šaurs terapeitiskais indekss (paklitaksels), ieteicams ievērot piesardzību.

Inducējamo enzīmu (piem., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 un UGT) substrāti

In vitro idelalisibs inducēja vairākus enzīmus, un nevar izslēgt inducēto enzīmu, piemēram, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 un UGT substrātu iedarbības samazināšanos un, tādējādi, efektivitātes samazināšanās risku. Lietojot Zydelig kopā ar zālēm, kas ir šo enzīmu substrāti un kurām ir šaurs terapeitiskais indekss (varfarīns, fenitoīns, S-mefenitoīns), ieteicams ievērot piesardzību.

BCRP, OATP1B1, OATP1B3 un P-gp substrāti

Lietojot vairākas 150 mg idelalisiba devas veselām personām divas reizes dienā vienlaicīgi ar rosuvastatīnu un digoksīnu, tika konstatēta līdzīga rosuvastatīna (AUC 90% TI: 87; 121) un digoksīna (AUC 90% TI: 98; 111) iedarbība, liecinot, ka idelalisibs klīniski nozīmīgi neinhibē BCRP, OATP1B1/1B3 vai sistēmisko P-gp. Nevar izslēgt P-gp inhibīcijas risku kuņģa-zarnu traktā, kas var izraisīt pret zarnu P-gp jutīgu substrātu, piemēram, dabigatrāna eteksilāta, iedarbības palielināšanos.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Pamatojoties uz atradni dzīvniekiem, idelalisibs var radīt kaitējumu auglim. Sievietēm Zydelig lietošanas laikā un līdz 1 mēnesi pēc ārstēšanas beigām jāizvairās no grūtniecības. Tāpēc sievietēm reproduktīvā vecumā Zydelig lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc ārstēšanas beigām jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode. Šobrīd nav zināms, vai idelalisibs var samazināt hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, tāpēc sievietēm, kuras lieto hormonālās kontracepcijas līdzekļus, papildus jālieto barjeras metode kā otrs kontracepcijas veids.

Grūtniecība

Dati par idelalisiba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus, Zydelig lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai idelalisibs un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Terapijas laikā ar Zydelig bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par idelalisiba ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par iespējamu kaitīgu idelalisiba ietekmi uz fertilitāti un augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zydelig neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamo blakusparādību novērtējuma pamatā ir divi III fāzes pētījumi (pētījums 312-0116 un pētījums 312-0119) un seši I un II fāzes pētījumi. Pētījums 312-0116 bija randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kurā 110 indivīdi ar iepriekš ārstētu HLL saņēma idelalisibu + rituksimabu. Turklāt 86 indivīdi no šī pētījuma, kuri tika randomizēti, lai saņemtu placebo + rituksimabu, turpināja pētījumu, lai saņemtu idelalisibu monoterapijā pētījuma pagarinājumā (pētījums 312-0117). Pētījums 312-0119 bija randomizēts, kontrolēts, atklāts pētījums, kurā 173 indivīdi ar iepriekš ārstētu HLL saņēma idelalisibu + ofatumumabu. I un II fāzes pētījumos novērtēja idelalisiba drošumu kopā 535 indivīdiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem, ieskaitot 399 indivīdus, kuri saņēma idelalisibu (jebkurā devā) monoterapijā, un 136 indivīdus, kuri saņēma idelalisibu kombinācijā ar anti-CD20 monoklonālu antivielu (rituksimabu vai ofatumumabu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot idelalisibu monoterapijā vai kombinācijā ar anti-CD20 monoklonālām antivielām (rituksimabu vai ofatumumabu), ir apkopotas 2. tabulā. Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Klīniskajos pētījumos ziņotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības indivīdiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem, lietojot idelalisibu

| Blakusparādība | Visas smaguma pakāpes | ≥ 3. smaguma pakāpe |
|---|------------------------------|----------------------------|
| <i>Infekcijas un infestācijas</i> | | |
| Infekcijas (ieskaitot <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneimoniju un CMV)* | ļoti bieži | ļoti bieži |
| <i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i> | | |
| Neitropēnija | ļoti bieži | ļoti bieži |
| Limfocitoze** | ļoti bieži | bieži |
| <i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības</i> | | |
| Pneimonīts | bieži | bieži |
| Organizējoša pneimonija | retāk | retāk |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i> | | |
| Caureja/kolīts | ļoti bieži | ļoti bieži |
| <i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i> | | |
| Paaugstināts transamināžu līmenis | ļoti bieži | ļoti bieži |
| Hepatocelulārs bojājums | bieži | bieži |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i> | | |
| Izsitumi*** | ļoti bieži | bieži |
| Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze | reti | reti |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> | | |
| Drudzis | ļoti bieži | bieži |
| <i>Izmeklējumi</i> | | |
| Paaugstināts triglicerīdu līmenis | ļoti bieži | bieži |

* Ietver oportūnistiskas infekcijas, kā arī bakteriālas un vīrusu infekcijas, piemēram, pneimoniju, bronhītu un sepsi.

** Idelalisiba izraisīta limfocitoze nav jāuzskata par progresējošu slimību, ja nav citu klīnisko atradņu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*** Ietver šādu ieteicamo terminoloģiju: eksfoliatīvs dermatīts, izsitumi, eritematozi izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, makulāri izsitumi, makulopapulāri izsitumi, papulāri izsitumi, niezoši izsitumi, ādas problēmas un eksfoliatīvi izsitumi.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Idelalisiba klīniskajos pētījumos kopumā lielāku infekciju skaitu, ieskaitot 3. un 4. smaguma pakāpes infekcijas, novēroja idelalisiba grupās, salīdzinot ar kontroles grupām. Visbiežāk novērotās bija elpošanas sistēmas infekcijas un septiski notikumi. Daudzos gadījumos patogēns netika identificēts, tomēr starp identificētajiem patogēniem bija gan tradicionālie, gan oportūnistiskie patogēni, ieskaitot PJP un CMV. Gandrīz visas PJP infekcijas, ieskaitot letālos gadījumus, radās pacientiem, kuri nesaņēma PJP profilaksi. PJP gadījumi tika novēroti arī pēc idelalisiba terapijas pārtraukšanas.

Izsitumi

Izsitumi parasti bija viegli vai vidēji smagi, un to dēļ ārstēšanu pārtrauca aptuveni 1,7% indivīdu. Pētījumos 312-0116/0117 un 312-0119 izsitumi (ziņots par eksfoliatīvu dermatītu, izsitumiem, eritematoziem izsitumiem, ģeneralizētiem izsitumiem, makulāriem izsitumiem, makulopapulāriem izsitumiem, papulāriem izsitumiem, niezošiem izsitumiem un ādas problēmām) radās 28,3% indivīdu, kuri saņēma idelalisibu + anti-CD20 monoklonālu antivielu (rituksimabu vai ofatumumabu), un 7,7% indivīdu, kuri saņēma tikai anti-CD20 monoklonālu antivielu (rituksimabu vai ofatumumabu). 4,9% indivīdu, kuri saņēma idelalisibu + anti-CD20 monoklonālu antivielu (rituksimabu vai ofatumumabu),

un 1,0%, kuri saņēma tikai anti-CD20 monoklonālu antivielu (rituksimabu vai ofatumumabu), novēroja 3. smaguma pakāpes izsitumus, un nevienam no indivīdiem netika novērota 4. smaguma pakāpes nevēlama blakusparādība. Izsitumi parasti izzuda pēc ārstēšanas (piemēram, ar lokāli un/vai iekšķīgi lietojamiem steroīdiem, difenhidramīnu), un, smagos gadījumos – pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas (skatīt 5.3. apakšpunktu, fototoksicitāte).

Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Retos gadījumos novēroja SJS un TEN, kad idelalisibs tika lietots vienlaicīgi ar citām zālēm, kuru lietošana var izraisīt minētos sindromus (bendamustīns, rituksimabs, allopurinols un amoksicilīns). SJS vai TEN novēroja viena mēneša laikā pēc zāļu kombinācijas lietošanas, un šie gadījumi dažkārt izraisījuši letālus iznākumus.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro, vai nerodas toksicitāte (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšana Zydelig pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus uzturošos pasākumus, ieskaitot organisma stāvokļa galveno rādītāju kontroli, kā arī pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi ATĶ kods: **L01XX47**

Darbības mehānisms

Idelalisibs inhibē fosfatidilinozitola 3-kināzes p110δ (PI3Kδ), kas ir hiperaktīva B šūnu ļaundabīgo audzēju gadījumā un veido svarīgāko no vairākiem signālceļiem, kas veicina ļaundabīgo šūnu proliferāciju, dzīvildzi, iemājošanu un saglabāšanos limfoīdajos audos un kaulu smadzenēs. Idelalisibs selektīvi inhibē adenozinā-5'-trifosfāta (ATF) piesaistīšanos PI3Kδ katalītiskajam domēnam, inhibējot fosfatidilinozitola – galvenā lipīdu sekundārā signālsavienojuma, fosforilāciju un novēršot Akt (proteīnkināzes B) fosforilāciju.

Idelalisibs inducē apoptozi un inhibē proliferāciju šūnu līnijās, kas radušās no ļaundabīgām B šūnām, kā arī primārā audzēja šūnās. Inhibējot signalizāciju no hemokīnu receptoriem CXCR4 un CXCR5, ko ierosina attiecīgi hemokīns CXCL12 un CXCL13, idelalisibs inhibē ļaundabīgo B šūnu iemājošanu un saglabāšanos audzēja mikrovidē, tai skaitā limfoīdajos audos un kaulu smadzenēs.

Klīniskajos pētījumos nav gūti darbības mehānisma skaidrojumi tam, kā veidojas rezistence pret ārstēšanu ar idelalisibu. Papildu izpēte šajā jomā pašreizējos B šūnu ļaundabīgo audzēju pētījumos nav plānota.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ietekme uz elektrokardiogrammu

Idelalisiba (150 mg un 400 mg) ietekme uz QT/QTc intervālu tika novērtēta placebo un pozitīvi kontrolētā (400 mg moksifloksacīna) krusteniskā pētījumā, kurā piedalījās 40 veselas personas. Lietojot devu, kas 2,7 reizes pārsniedza maksimālo ieteicamo devu, idelalisibs nepagarināja QT/QTc intervālu (t.i., < 10 ms).

Limfocitoze

Pēc idelalisiba uzsākšanas ir novērota īslaicīga limfocītu skaita palielināšanās (tas ir, $\geq 50\%$ palielinājums no sākuma stāvokļa un virs absolūtā limfocītu skaita $5000/\mu\text{l}$). Tas notiek aptuveni divām trešdaļām pacientu, kuriem HLL ārstē ar idelalisibu monoterapijā, un ceturtdaļai pacientu, kuriem HLL ārstē ar idelalisibu kombinētajā terapijā. Limfocitoze bez citiem klīniskajiem rādītājiem parasti parādās pirmo 2 nedēļu laikā kopš idelalisiba terapijas uzsākšanas, un tā bieži ir saistīta ar limfodenopātijas samazināšanos. Novērotā limfocitoze ir farmakodinamiska iedarbība, ko nevajag uzskatīt par progresējošu slimību, ja netiek novērotas citas klīniskās atradnes.

Klīniskā efektivitāte hroniskas limfoleikoze gadījumā

Idelalisibs kombinācijā ar rituksimabu

Pētījums 312-0116 bija III fāzes randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 220 indivīdi ar iepriekš ārstētu HLL un kuriem bija nepieciešama ārstēšana, bet kuri nebija piemēroti citotoksiskai ķīmijterapijai. Indivīdi tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu 8 rituksimaba terapijas kursus (pirmajā kursā deva bija 375 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma [ĶVL], nākamajosursos deva bija 500 mg/m^2 ĶVL) kombinācijā ar iekšķīgi lietojamu placebo divas reizes dienā vai 150 mg idelalisiba divas reizes dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Mediānais vecums bija 71 gads (diapazonā no 47 līdz 92), un 78,2% no indivīdiem bija vecāki par 65 gadiem; 65,5% bija vīrieši, un 90,0% piederēja baltajai rasei; 64,1% bija III vai IV stadija pēc Raja (*Rai*) klasifikācijas, un 55,9% bija C stadija pēc Binē (*Binet*) klasifikācijas. Vairumam indivīdu bija nelabvēlīgi citogēnētiskie prognostiskie faktori: 43,2% bija 17. hromosomas īsā pleca (17p) delēcija un/vai audzēja proteīna 53 (*TP53*) mutācija, un 83,6% nebija mutāciju imūnglobulīna smagās ķēdes variablā reģiona (*immunoglobulin heavy chain variable region – IGHV*) gēnos. Mediānais laiks no HLL diagnosticēšanas līdz randomizācijai bija 8,5 gadi. Indivīdu mediānais Kumulatīvās slimības novērtējuma skalas (*Cumulative Illness Rating Scale – CIRIS*) punktu skaits bija 8. Mediānais iepriekšējo terapijas kursu skaits bija 3,0. Gandrīz visi (95,9%) indivīdi bija iepriekš lietojuši anti-CD20 monoklonālās antivielas. Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival – PFS*). Efektivitātes rādītāju rezultāti ir apkopoti 3. un 4. tabulā. PFS Kaplāna-Meijera līkne ir parādīta 1. attēlā.

Salīdzinot ar rituksimabu + placebo, ārstēšana ar idelalisibu + rituksimabu izraisīja statistiski ticamu un klīniski nozīmīgu uzlabošanu fiziskās labsajūtas, sociālās labklājības, funkcionālās labsajūtas, kā arī leikozei specifiskās Vēža terapijas funkcionālā novērtējuma (leikoze) (*Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia – FACT-LEU*) instrumentu apakšskalās, kā arī statistiski ticamu un klīniski nozīmīgu trauksmes, depresijas un ikdienas darbību uzlabošanu, kura novērtēšanai tika izmantots EuroQoL Piecu dimensiju (*EuroQoL Five-Dimensions – EQ-5D*) instruments.

3. tabula. Pētījuma 312-0116 efektivitātes rādītāju rezultāti

| | Idelalisibs + R n = 110 | Placebo + R n = 110 |
|---|------------------------------------|--------------------------------|
| PFS Mediāna (mēneši) (95% TI) | 19,4 (12,3; NS) | 6,5 (4,0; 7,3) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,15 (0,09; 0,24) | |
| p-vērtība | < 0,0001 | |
| ORR* n (%) (95% TI) | 92 (83,6%) (75,4; 90,0) | 17 (15,5%) (9,3; 23,6) |
| Izredžu attiecība (95% TI) | 27,76 (13,40; 57,49) | |
| p-vērtība | < 0,0001 | |
| LNR** n/N (%) (95% TI) | 102/106 (96,2%) (90,6; 99,0) | 7/104 (6,7%) (2,7; 13,4) |
| Izredžu attiecība (95% TI) | 225,83 (65,56; 777,94) | |
| p-vērtība | < 0,0001 | |
| OS[^] Mediāna (mēneši) (95% TI) | NS (NS; NS) | 20,8 (14,8; NS) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,34 (0,19; 0,60) | |
| p-vērtība | 0,0001 | |

TI: ticamības intervāls; R: rituksimabs; n: indivīdu skaits, kam novēroja atbildes reakciju; N: indivīdu skaits grupā; NS: nav sasniegts. PFS, vispārējās atbildes reakcijas rādītāja (*overall response rate* – ORR) un limfmezglu atbildes reakcijas rādītāja (*lymph node response rate* – LNR) analīze pamatojās uz neatkarīgas uzraudzības komitejas (NUK) vērtējumu.

* ORR definēta kā indivīdu daļa, kas sasniedza pilnīgu atbildes reakciju (*complete response* – CR) vai daļēju atbildes reakciju (*partial response* – PR), pamatojoties uz 2013. gada Nacionālās vispārējās vēža darba grupas (*National Comprehensive Cancer Network* – NCCN) atbildes reakcijas kritērijiem un Cheson (2012) publikāciju.

** LNR definēta kā indivīdu daļa, kurai vadošo bojājumu lielāko perpendikulāro diametru reizinājuma summa samazinājās par $\geq 50\%$. Šajā analīzē iekļāva tikai tos indivīdus, kuriem bija vērtējums sākuma stāvoklī un ≥ 1 izmantojams vērtējums pēc sākuma stāvokļa.

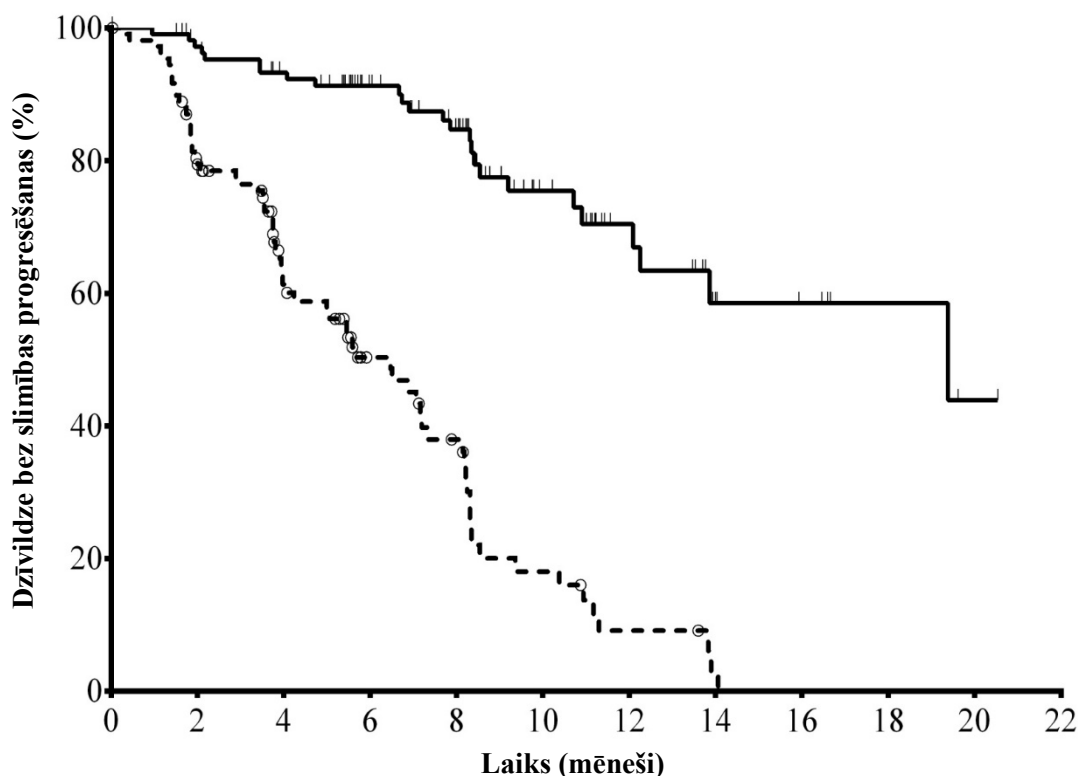
[^] Kopējās dzīvildzes (*overall survival* – OS) analīzē tika iekļauti dati par indivīdiem, kas pētījumā 312-0116 lietoja placebo + R un vēlāk pētījuma pagarinājumā – idelalisibu, pamatojoties uz plānoto ārstēto indivīdu skaita (*intent-to-treat*) analīzi.

4. tabula. PFS un atbildes reakciju kopsavilkums pētījuma 312-0116 iepriekš noteiktajās apakšgrupās

| | Idelalisibs + R N = 46 | Placebo + R N = 49 |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|
| 17p delēcija/TP53 mutācija | | |
| PFS mediāna (mēneši) (95% TI) | NS (12,3; NS) | 4,0 (3,7; 5,7) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,13 (0,07; 0,27) | |
| ORR (95% TI) | 84,8% (71,1; 93,7) | 12,2% (4,6; 24,8) |
| IGHV bez mutācijām | N = 91 | N = 93 |
| PFS mediāna (mēneši) (95% TI) | 19,4 (13,9; NS) | 5,6 (4,0; 7,2) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,14 (0,08; 0,23) | |
| ORR (95% TI) | 82,4% (73,0; 89,6) | 15,1% (8,5; 24,0) |
| Vecums ≥ 65 gadi | N = 89 | N = 83 |
| PFS mediāna (mēneši) (95% TI) | 19,4 (12,3; NS) | 5,7 (4,0; 7,3) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,14 (0,08; 0,25) | |
| ORR (95% TI) | 84,3% (75,0; 91,1) | 16,9% (9,5; 26,7) |

TI: ticamības intervāls; R: rituksimabs; N: indivīdu skaits grupā, NS: nav sasniegts.

1. attēls: PFS Kaplāna-Meijera līkne pētījumam 312-0116 (ārstēt plānotā populācija)



Riskam pakļautais N (notikumi)

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

Nepārtrauktā līnija: idelalisibs + R (N = 110), pārtrauktā līnija: placebo + R (N = 110)

R: rituksimabs; N: indivīdu skaits grupā

PFS analīze pamatojās uz NUK vērtējumu. Indivīdiem placebo + R grupā, kopsavilkumā tika iekļauti dati līdz pirmajam idelalisiba devu lietošanas laikam pētījuma pagarinājumā.

Pētījumā 101-08/99 piedalījās 64 indivīdi ar iepriekš neārstētu HLL, ieskaitot 5 indivīdus ar mazo limfocītu limfomu (MLL). Indivīdi saņēma 150 mg idelalisiba divas reizes dienā un rituksimabu 375 mg/m² ĶVL reizi nedēļā 8 devas. ORR bija 96,9%, kur 12 indivīdi sasniedza CR (18,8%) un 50 indivīdi sasniedza PR (78,1%), tai skaitā 3 indivīdi no indivīdiem ar 17p delēciju un/vai TP53 mutāciju sasniedza CR un 6 sasniedza PR, un 2 indivīdi no indivīdiem bez IGHV mutācijām sasniedza CR un 34 sasniedza PR. Atbildes reakcijas ilguma (*duration of response* – DOR) mediāna netika sasniegta.

Idelalisibs kombinācijā ar ofatumumabu

Pētījums 312-0119 bija III fāzes randomizēts, atklāts, daudzcentru, paralēlu grupu pētījums ar 261 indivīdu ar iepriekš ārstētu HLL, kuriem bija izmērāma limfadenopātija, nepieciešama ārstēšana, un HLL progresēšana < 24 mēnešus kopš pēdējās iepriekšējās terapijas pabeigšanas. Indivīdus randomizēja attiecībā 2:1, lai saņemtu 150 mg idelalisiba divas reizes dienā un 12 ofatumumaba infūzijas 24 nedēļas vai tikai 12 ofatumumaba infūzijas 24 nedēļas. Pirmā ofatumumaba infūzija tika ievadīta 300 mg devā un tika turpināta vai nu 1 000 mg devā idelalisib + ofatumumaba grupā vai 2 000 mg devā tikai ofatumumaba grupā, reizi nedēļā 7 devas un tad ik pēc katrām 4 nedēļām 4 devas. Idelalisibs tika lietots līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Mediānais vecums bija 68 gadi (diapazonā no 61 līdz 74), un 64,0% no indivīdiem bija vecāki par 65 gadiem; 71,3% bija vīrieši, un 84,3% piederēja baltajai rasei; 63,6% bija III vai IV stadija pēc Raja klasifikācijas, un 58,2% bija C stadija pēc Binē klasifikācijas. Vairumam indivīdu bija nelabvēlīgi citoģenētiskie prognostiskie faktori: 39,5% bija 17. hromosomas īsā pleca (17p) delēcija un/vai audzēja proteīna 53 (TP53) mutācija, un 78,5% nebija mutāciju IGHV gēnos. Mediānais laiks kopš

diagnosticēšanas bija 7,7 gadi. Individu mediānais CIRS punktu skaits bija 4. Mediānais iepriekšējo terapijas kursu skaits bija 3,0. Primārais mērķa kritērijs bija PFS. Efektivitātes rādītāju rezultāti ir apkopoti 5. un 6. tabulā. PFS Kaplāna-Meijera līkne ir parādīta 2. attēlā.

5. tabula. Pētījuma 312-0119 efektivitātes rādītāju rezultāti

| | Idelalisibs + O N = 174 | Ofatumumabs N = 87 |
|--------------------------------------|--|-------------------------------------|
| PFS Mediāna (mēneši) (95% TI) | 16,3 (13,6; 17,8) | 8,0 (5,7; 8,2) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,27 (0,19; 0,39) | |
| p-vērtība | < 0,0001 | |
| ORR* n (%) (95% TI) | 131 (75,3%) (68,2; 81,5) | 16 (18,4%) (10,9; 28,1) |
| Izredžu attiecība (95% TI) | 15,94 (7,8; 32,58) | |
| p-vērtība | < 0,0001 | |
| LNR** n/N (%) (95% TI) | 153/164 (93,3%) (88,3; 96,6) | 4/81 (4,9%) (1,4; 12,2) |
| Izredžu attiecība (95% TI) | 486,96 (97,91; 2 424,85) | |
| p-vērtība | < 0,0001 | |
| OS Mediāna (mēneši) (95% TI) | 20,9 (20,9; NS) | 19,4 (16,9; NS) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,74 (0,44; 1,25) | |
| p-vērtība | 0,27 | |

TI: ticamības intervāls; O: ofatumumabs; n: indivīdu skaits, kam novēroja atbildes reakciju; N: indivīdu skaits grupā; NS: nav sasniegts. PFS, vispārējās atbildes reakcijas rādītāja (*overall response rate* – ORR) un limfmezglu atbildes reakcijas rādītāja (*lymph node response rate* – LNR) analīze pamatojās uz neatkarīgas uzraudzības komitejas (NUK) vērtējumu.

* ORR definēta kā indivīdu daļa, kas sasniedza pilnīgu atbildes reakciju (*complete response* – CR) vai daļēju atbildes reakciju (*partial response* – PR) un uzturēja šo reakciju vismaz 8 nedēļas.

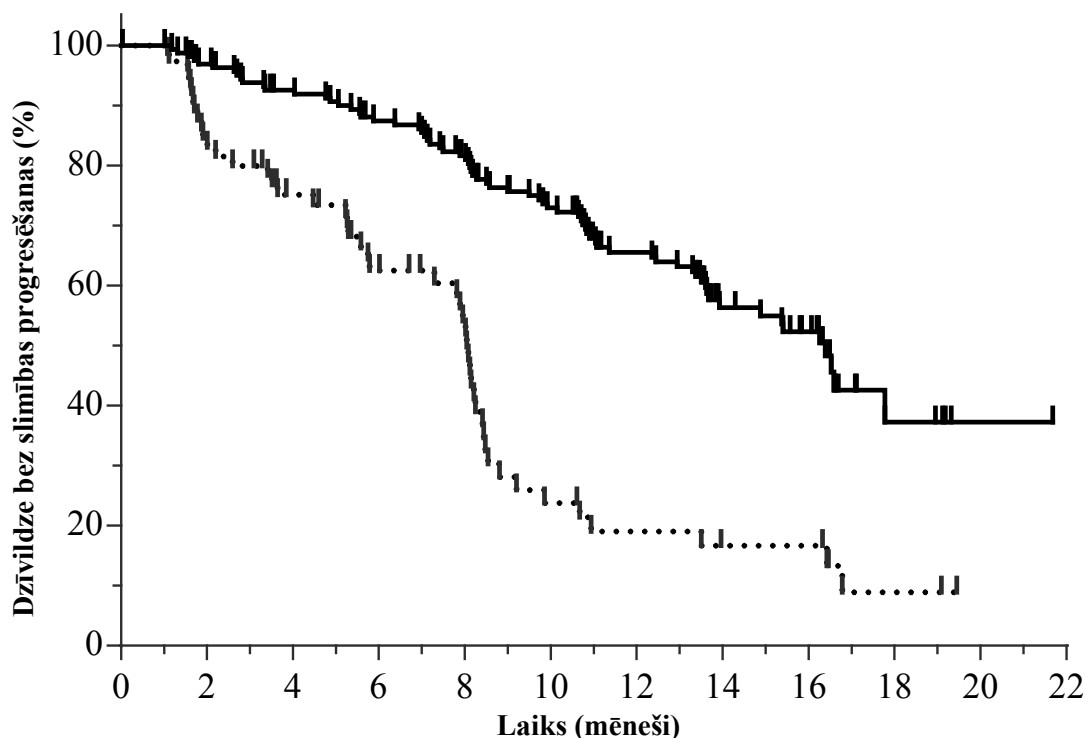
** LNR definēta kā indivīdu daļa, kurai vadošo bojājumu lielāko perpendikulāro diametru reizinājuma summa samazinājās par $\geq 50\%$. Šajā analīzē iekļāva tikai tos indivīdus, kuriem bija vērtējums sākuma stāvoklī un ≥ 1 izmantojams vērtējums pēc sākuma stāvokļa.

6. tabula. PFS un atbildes reakciju kopsavilkums pētījuma 312-0119 iepriekš noteiktajās apakšgrupās

| | Idelalisibs + O N = 70 | Ofatumumabs N = 33 |
|---|---|-------------------------------------|
| 17p delēcija/TP53 mutācija | | |
| PFS mediāna (mēneši) (95% TI) | 13,7 (11,0; 17,8) | 5,8 (4,5; 8,4) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,32 (0,18; 0,57) | |
| ORR (95% TI) | 72,9% (60,9; 82,8) | 15,2% (5,1; 31,9) |
| IGHV bez mutācijām | N = 137 | N = 68 |
| PFS mediāna (mēneši) (95% TI) | 14,9 (12,4; 17,8) | 7,3 (5,3; 8,1) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,25 (0,17; 0,38) | |
| ORR (95% TI) | 74,5% (66,3; 81,5) | 13,2% (6,2; 23,6) |
| Vecums ≥ 65 gadi | N = 107 | N = 60 |
| PFS mediāna (mēneši) (95% TI) | 16,4 (13,4; 17,8) | 8,0 (5,6; 8,4) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,30 (0,19; 0,47) | |
| ORR (95% TI) | 72,0% (62,5; 80,2) | 18,3% (9,5; 30,4) |

TI: ticamības intervāls; O: ofatumumabs; N: indivīdu skaits grupā

2. attēls: PFS Kaplāna-Meijera līkne pētījumam 312-0119 (ārstēt plānotā populācija)



Riskam pakļautais N (notikumi)

Idelalisibs + 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)

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

Nepārtrauktā līnija: idelalisibs + O (N = 174), pārtrauktā līnija: ofatumumabs (N = 87)

O: ofatumumabs; N: indivīdu skaits grupā

Klīniskā efektivitāte folikulāras limfomas gadījumā

Idelalisiba drošumu un efektivitāti novērtēja vienas grupas, daudzcentru klīniskajā pētījumā (pētījums 101-09); tajā piedalījās 125 indivīdi ar lēni progresējošu B šūnu nehožkina limfomu (*indolent non-Hodgkin lymphoma* – iNHL, ieskaitot: FL n = 72; MLL n = 28; limfoplazmocitāra limfoma/Valdenstrēma makroglobulinēmija [LPL/WM] n = 10; un marginālo zonu limfoma [MZL] n = 15). Visi indivīdi bija refraktāri pret rituksimaba terapiju, un 124 no 125 indivīdiem bija refraktāri pret vismaz vienu alkilējošu līdzekli. 112 indivīdi (89,6%) bija refraktāri pret pēdējo ārstēšanas shēmu pirms iesaistīšanās pētījumā.

No 125 indivīdiem, kuri piedalījās pētījumā, 80 (64%) bija vīrieši, mediānais vecums bija 64 gadi (diapazonā no 33 līdz 87) un 110 indivīdi (89%) piederēja baltajai rasei. Indivīdi saņēma 150 mg idelalisiba iekšķīgi divas reizes dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Primārais mērķa kritērijs bija ORR, definēta kā indivīdu daļa ar CR vai PR (pamatojoties uz pārskatītajiem ļaundabīgas limfomas atbildes reakcijas kritērijiem [*Cheson*]), bet indivīdiem ar Valdenstrēma makroglobulinēmiju primārais mērķa kritērijs bija neliela atbildes reakcija (*minor response* – MR) (pamatojoties uz atbildes reakcijas novērtējumu Valdenstrēma makroglobulinēmijas gadījumā [*Owen*]). DOR bija sekundārais mērķa kritērijs un tika definēts kā laiks no pirmreizēji dokumentētās atbildes reakcijas (CR, PR vai MR) līdz pirmajai dokumentētajai slimības progresēšanai vai nāvei jebkura iemesla dēļ. Efektivitātes rādītāju rezultāti ir apkopoti 7. tabulā.

7. tabula. Atbildes reakciju kopsavilkums indivīdiem ar FL, lietojot idelalisibu (NUK novērtējums)

| Raksturojums | Pētījuma pacienti n (%) |
|---|----------------------------|
| ORR (folikulāra limfoma)* 95% TI | 39 (54,2) 42,0 – 66,0 |
| ORR (visi pacienti)* 95% TI | 71 (56,8) 47,6 – 65,6 |
| Atbildes reakcijas kategorija (folikulāra limfoma)* CR PR | 6 (8,3) 33 (45,8) |

TI: ticamības intervāls; n: indivīdu skaits, kam novēroja atbildes reakciju.

* Atbildes reakcija, ko noteica neatkarīgā uzraudzības komiteja (NUK), kur ORR = pilnīga atbildes reakcija (CR) + daļēja atbildes reakcija (PR).

DOR mediāna visiem indivīdiem bija 12,5 mēneši (12,5 mēneši MLL indivīdiem, un netika sasniegta FL, LPL/WM un MZL indivīdiem). No 122 indivīdiem ar izmērāmiem limfmezgliem sākuma stāvoklī un periodā pēc sākuma stāvokļa 67 indivīdiem (54,9%) konstatēja vadošo bojājumu diametru reizinājuma summas (*sum of products diameters* – SPD) samazināšanos par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. No indivīdiem, kuriem nenovēroja atbildes reakciju, 10 (8,0%) bija progresējoša slimība kā labākā atbildes reakcija un 2 indivīdi (1,6%) nebija izvērtējami. OS mediāna, ietverot ilgstošu visu 125 indivīdu novērošanu, bija 20,3 mēneši.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus idelalisibam vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās nobriedušu B šūnu audzēju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienas idelalisiba devas iekšķīgas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tika sasniegta 2 – 4 stundas pēc devas lietošanas pēc ēšanas un 0,5 – 1,5 stundas pēc devas lietošanas tukšā dūšā.

Pēc 150 mg idelalisiba lietošanas divas reizes dienā vidējais (diapazons) C_{max} un AUC līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 1 953 (272; 3 905) ng/ml un 10 439 (2 349; 29 315) ng•h/ml idelalisibam un 4 039 (669; 10 897) ng/ml un 39 744 (6 002; 119 770) ng•h/ml GS-563117. Idelalisiba iedarbība plazmā (C_{max} un AUC) bija aptuveni proporcionāla devai devas diapazonā no 50 mg līdz 100 mg un mazāk nekā proporcionāla devai, lietojot devas, kas lielākas par 100 mg.

Uztura ietekme

Vērtējot zāļu iedarbību, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, tika konstatēts, ka agrīnās idelalisiba kapsulas zāļu formas lietošana vienlaikus ar maltīti ar augstu tauku saturu neietekmēja C_{max} un palielināja vidējo AUC_{inf} par 36%. Idelalisibu var lietot neatkarīgi no uztura uzņemšanas.

Izkliede

Klīniski novērotajās koncentrācijās no 93% līdz 94% idelalisiba saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Vidējā asins/plazmas koncentrācijas attiecība bija aptuveni 0,5. Šķīstamais idelalisiba izklijas tilpums (vidēji) bija aptuveni 96 l.

Biotransformācija

Idelalisiba metabolismu galvenokārt nodrošina aldehīdu oksidāze un mazākā mērā – CYP3A un UGT1A4. Primārais un vienīgais cirkulējošais metabolīts – GS-563117, ir neaktīvs pret PI3Kδ.

Eliminācija

Idelalisiba terminālais eliminācijas pusperiods pēc 150 mg idelalisiba lietošanas iekšķīgi divas reizes dienā bija 8,2 stundas (diapazons: 1,9; 37,2), un šķietamais idelalisiba klīrens bija 14,9 l/h (diapazons: 5,1; 63,8). Pēc vienas iekšķīgi lietotas 150 mg [¹⁴C]iezīmēta idelalisiba devas aptuveni 78% izdalās izkārnījumos un 15% – urīnā. Neizmainītais idelalisibs veidoja 23% no kopējās radioaktivitātes, kas tika izvadīta ar urīnu 48 stundu laikā, un 12% no kopējās radioaktivitātes, kas tika izvadīta ar izkārnījumiem 144 stundu laikā.

In vitro mijiedarbības dati

In vitro dati liecina, ka idelalisibs neinhibē metabolizējošos enzīmus CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A vai UGT1A1, ne arī transportierus OAT1, OAT3 vai OCT2.

GS-563117 neinhibē metabolizējošos enzīmus CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai UGT1A1, ne arī transportierus P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 vai OCT2.

Īpašas pacientu grupas

Dzimums un rase

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka dzimumam un rasei nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz idelalisiba vai GS-563117 iedarbību.

Gados vecāki cilvēki

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka vecumam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz idelalisiba vai GS-563117 iedarbību, ieskaitot zāļu iedarbību gados vecākiem pacientiem (65 gadus veciem vai vecākiem), salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Idelalisiba farmakokinētikas un drošuma pētījumā piedalījās veseli indivīdi un indivīdi ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais CrCl no 15 līdz 29 ml/min). Pēc vienas 150 mg devas netika novērotas klīniski nozīmīgas idelalisiba vai GS-563117 iedarbības izmaiņas indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselīgiem indivīdiem.

Aknu darbības traucējumi

Idelalisiba farmakokinētikas un drošuma pētījumā piedalījās veseli indivīdi un indivīdi ar vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Pēc vienas 150 mg devas idelalisiba AUC (kopējais, t.i., saistītais un nesaistītais) bija par ~ 60% lielāks indivīdiem ar vidēji smagiem un smagiem traucējumiem, salīdzinot ar atbilstošām kontrolēm. Aprēķinot atšķirības piesaistē olbaltumvielām, idelalisiba AUC (nesaistītais) bija par ~80% (1,8 reizes) lielāks indivīdiem ar vidēji smagiem traucējumiem un par ~152% (2,5 reizes) lielāks indivīdiem ar smagiem traucējumiem, salīdzinot ar atbilstošām kontrolēm.

Pediatriskā populācija

Idelalisiba farmakokinētika pediatriiskajā populācijā nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Idelalisibs izraisīja limfātisko audu izsīkumu liesā, aizkrūts dziedzerī, limfmezglos un zarnu gļotādas limfātiskajos audos. Kopumā zāļu iedarbība spēcīgāk izpaudās B limfocītu atkarīgajās zonās salīdzinājumā ar T limfocītu atkarīgajām zonām. Pētījumos ar žurkām idelalisibs uzrāda spēju nomākt no T limfocītiem atkarīgo antivielu atbildes reakciju. Tomēr netika konstatēta nomācoša iedarbība uz normālo saimnieka atbildes reakciju uz *Staphylococcus aureus*, un idelalisibs nepastiprināja ciklofosfamīda mielosupresīvo iedarbību. Tiek uzskatīts, ka idelalisibam nepiemīt plaša spektra imūnsupresīvā iedarbība.

Idelalisibs izraisīja iekaisīgas pārmaiņas gan žurkām, gan suņiem. Līdz 4 nedēļām ilgos pētījumos žurkām un suņiem novēroja aknu nekrozi, ja iedarbība, pamatojoties uz AUC, bija attiecīgi 7 un 5 reizes lielāka nekā iedarbība cilvēkam. Suņiem transamināžu līmeņa paaugstināšanās serumā korelēja ar aknu nekrozi, bet žurkām šāda saistība netika konstatēta. Pētījumos ar žurkām vai suņiem, kas turpinājās 13 nedēļas vai ilgāk, netika novēroti aknu darbības traucējumi vai hroniska transamināžu līmeņa paaugstināšanās.

Genotoksicitāte

Idelalisibs neizraisīja mutācijas mikrobu mutagēnēzes (Eimsa) testā, neuzrādīja klastogēnu iedarbību *in vitro* hromosomu aberācijas testā ar cilvēka perifēro asiņu limfocītiem un nebija genotoksisks *in vivo* žurku mikrokodoliņu testā.

Kancerogenitāte

Idelalisiba kancerogenitātes potenciāls tika novērtēts 26 nedēļas ilgā pētījumā ar transgēnu RasH2 pelēm un 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām. Idelalisibs nebija kancerogēns pelēm, ja iedarbība bija 1,4/7,9 reizes (mātītēm/tēviņiem) lielāka, salīdzinot ar iedarbību pacientiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņēma ieteicamo devu 150 mg divas reizes dienā. Retos gadījumos žurku tēviņiem tika novērots neliels, ar devu saistīts audzēju skaita pieaugums aizkuņģa dziedzera Langerhansa saliņu šūnās, ja iedarbība bija līdz 0,4 reizēm lielāka, nekā iedarbība cilvēkiem, lietojot ieteicamo devu; žurku mātītēm pie 0,62 reizes lielākas iedarbības līdzīgi novērojumi netika konstatēti.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Embrija un augļa attīstības pētījumā ar žurkām novēroja biežākus pēcimplantācijas zudumus, malformācijas (astes skriemeļu iztrūkumu un dažos gadījumos arī krustu skriemeļu iztrūkumu), skeleta anomālijas un mazāku augļa svaru. Malformācijas novēroja, ja iedarbība, pamatojoties uz AUC, vismaz 12 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam. Otrai dzīvnieku sugai ietekme uz embriju un augļa attīstību netika pētīta.

Atkārtotu devu pētījumos, kas turpinājās no 2 līdz 13 nedēļām, suņiem un žurkām novēroja sēklas kanāliņu deģenerāciju sēkliniekos, taču 26 nedēļas ilgos un ilgākos pētījumos šāda ietekme netika konstatēta. Fertilitātes pētījumā žurku tēviņiem novēroja sēklinieku un sēklinieku piedēkļu svara samazināšanos, taču nekonstatēja nelabvēlīgu ietekmi uz pārošanās vai fertilitātes rādītājiem un spermatoģenēzes pavājināšanos vai zudumu. Žurku mātītēm netika konstatēta ietekme uz fertilitāti.

Fototoksicitāte

Izvērtējot iespējamo fototoksicitāti žurku/peļu embriju fibroblastu šūnu līnijā BALB/c 3T3, iegūtie dati par idelalisibu bija nepārliciecināmi *in vitro* analizē novērotās citotoksicitātes dēļ. Galvenais metabolīts – GS-563117, var pastiprināt fototoksicitāti, ja šūnas vienlaicīgi tiek pakļautas UVA starojumam. Pastāv potenciāls risks, ka idelalisibs, pateicoties tā galvenā metabolīta GS-563117 iedarbībai, var izraisīt fotosensitivitātes reakcijas ārstētiem pacientiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

mikrokristāliskā celuloze;
hidroksipropilceluloze (E463);
kroskarmelozes nātrija sāls;
nātrija cietes glikolāts;
magnija stearāts.

Apvalks

polivinilspirts (E1203);
makrogols 3350 (E1521);
titāna dioksīds (E171);
talks (E553B);
saulrieta dzeltenais FCF (E110).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar polipropilēna bērniem neatveramu aizdari, kas satur 60 apvalkotās tabletes un poliestera gredzenu.

Katra kastīte satur 1 pudeli.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/938/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 18. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zydelig 150 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg idelalisiba (*idelalisib*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Sārta, ovālas formas apvalkotā tablete 10,0 mm x 6,8 mm izmērā ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „150” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zydelig ir paredzēts lietošanai kombinācijā ar anti-CD20 monoklonālu antivielu (rituksimabu vai ofatumumabu) pieaugušiem pacientiem ar hronisku limfoleikozi (HLL):

- kuri saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu), vai
- kā pirmās izvēles terapija 17p delēcijas vai *TP53* mutācijas gadījumā pacientiem, kuri nav piemēroti jebkura cita veida terapijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zydelig ir paredzēts lietošanai monoterapijas veidā pieaugušiem pacientiem ar folikulāru limfomu (FL), kas ir refraktāra pret divām iepriekšējās izvēles terapijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Zydelig jāveic ārstam ar pieredzi pretvēža terapijā.

Devas

Ieteicamā Zydelig deva ir 150 mg iekšķīgi divas reizes dienā. Ārstēšana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Ja pacients nokavē Zydelig devas lietošanu 6 stundu laikā kopš paredzētā lietošanas laika, pacientam izlaistā deva jālieto, cik ātri vien iespējams un tad jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam grafikam. Ja pacients nokavē devas lietošanu, un ir pagājušas vairāk nekā 6 stundas, pacientam deva ir jāizlaiž un jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam grafikam.

Devas pielāgošana

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Ārstēšana ar Zydelig ir jāpārtrauc, ja ir 3. vai 4. smaguma pakāpes aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (alanīna aminotransferāze [AlAT]/aspartāta aminotransferāze [AsAT] > 5 x pārsniedz normas augšējo robežu [NAR]). Tiklīdz vērtības samazinās līdz 1. smaguma pakāpei vai zemākam līmenim (AlAT/AsAT ≤ 3 x pārsniedz NAR), ārstēšanu var atsākt, lietojot 100 mg divas reizes dienā.

Ja šis notikums neatkārtojas, devu pēc ārstējošā ārsta ieskatiem var palielināt līdz 150 mg divas reizes dienā.

Ja šis notikums atkārtojas, ārstēšana ar Zydelig ir jāpārtrauc līdz brīdim, kad vērtības samazinās līdz 1. smaguma pakāpei vai zemākam līmenim; tad pēc ārstējošā ārsta ieskatiem var apsvērt terapijas atsākšanu, lietojot 100 mg divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Caureja/kolīts

Ārstēšana ar Zydelig ir jāpārtrauc, ja ir 3. vai 4. smaguma pakāpes caureja/kolīts. Tiklīdz caureja/kolīts samazinās līdz 1. smaguma pakāpei vai zemākam līmenim, ārstēšanu var atsākt, lietojot 100 mg divas reizes dienā. Ja caureja/kolīts neatkārtojas, devu pēc ārstējošā ārsta ieskatiem var palielināt līdz 150 mg divas reizes dienā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pneimonīts

Ārstēšana ar Zydelig ir jāpārtrauc, ja pastāv aizdomas par pneimonītu. Tiklīdz pneimonīts ir izzudis un ja nepieciešama atkārtota ārstēšana, var apsvērt ārstēšanas atsākšanu, lietojot 100 mg divas reizes dienā. Ārstēšana ar Zydelig ir pilnībā jāpārtrauc, ja attīstās vidēji smags vai smags simptomātisks pneimonīts vai organizējoša pneimonija (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Izsitumi

Ārstēšana ar Zydelig ir jāpārtrauc, ja ir 3. vai 4. smaguma pakāpes izsitumi. Tiklīdz izsitumi samazinās līdz 1. smaguma pakāpei vai zemākam līmenim, ārstēšanu var atsākt, lietojot 100 mg divas reizes dienā. Ja izsitumi neatkārtojas, devu pēc ārstējošā ārsta ieskatiem var palielināt līdz 150 mg divas reizes dienā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Neitropēnija

Pacientu ārstēšana ar Zydelig ir jāpārtrauc, ja absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (*absolute neutrophil count*, ANC) ir mazāks par 500/mm³. ANC ir jāuzrauga vismaz reizi nedēļā, līdz ANC sasniedz $\geq 500/\text{mm}^3$, kad ārstēšanu var atsākt, lietojot 100 mg divas reizes dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

| ANC 1 000 līdz < 1 500/mm ³ | ANC 500 līdz < 1 000/mm ³ | ANC < 500/mm ³ |
|--|--|--|
| Nemainīt Zydelig devu. | Nemainīt Zydelig devu. Uzraudzīt ANC vismaz reizi nedēļā. | Pārtraukt Zydelig lietošanu. Uzraudzīt ANC vismaz reizi nedēļā līdz ANC sasniedz $\geq 500/\text{mm}^3$, tad var atsākt Zydelig 100 mg divas reizes dienā devas lietošanu. |

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) īpaša devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Uzsākot ārstēšanu ar Zydelig, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama, bet ieteicama pastiprināta nevēlamo blakusparādību kontrole (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Dati nav pietiekami, lai sniegtu devu ieteikumus pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tāpēc ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Zydelig šajā populācijā, un ieteicama pastiprināta nevēlamo blakusparādību kontrole (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Zydelig drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Zydelig ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Pacientiem jāpaskaidro, ka tablete ir jānorij vesela. Apvalkoto tableti nedrīkst sakošļāt vai sasmalcināt. Apvalkoto tableti var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nopietnas infekcijas

Ārstēšanu ar Zydelig nedrīkst uzsākt pacientiem ar esošas sistēmiskas bakteriālas, sēnīšu vai vīrusu infekcijas pazīmēm.

Lietojo īdelalisibu, novērotas nopietnas un letālas infekcijas, ieskaitot oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija (PJP) un citomegalovīrusu (CMV) infekcija. Tāpēc visu īdelalisiba terapijas laiku un 2 līdz 6 mēnešu periodā pēc terapijas pārtraukšanas visiem pacientiem ir jāsaņem PJP profilakses terapija. Profilakses ilgumu pēc terapijas izvēlas, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu, un to var ietekmēt pacienta riska faktori, piemēram, vienlaicīga kortikosteroīdu terapija un ilgstoša neitropēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Visu ārstēšanas laiku pacienti ir jānovēro, vai nerodas elpošanas traucējumu pazīmes un simptomi. Pacientiem ir jānorāda nekavējoties ziņot par jauniem elpošanas traucējumu simptomiem.

Pacientiem ar pozitīvu CMV seroloģiju īdelalisiba terapijas sākumā vai citiem pierādījumiem par CMV infekciju anamnēzē ieteicama regulāra CMV infekcijas klīniskā un laboratoriskā kontrole. Pacienti ar CMV virēmiju, bet bez CMV infekcijas klīniskajām pazīmēm, ir rūpīgi jānovēro. Pacientiem ar pierādītu CMV virēmiju un CMV infekcijas klīniskajām pazīmēm ir jāapsver īdelalisiba lietošanas pārtraukšana līdz infekcijas izārstēšanai. Ja tiek izlemts, ka īdelalisiba lietošanas atsākšanas ieguvumi atsver iespējamus riskus, jāapsver profilaktiskas (*pre-emptive*) CMV terapijas uzsākšana.

Pēc īdelalisiba lietošanas iepriekšēju vai vienlaicīgu imūnsupresīvo terapiju ietvaros, kas saistītas ar progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) attīstību, ziņots par PML gadījumiem. Ārstiem jāapsver PML iespēja, veicot diferenciāldiagnostiku pacientiem, kuriem parādījušies jauni neiroloģiski, kognitīvi vai ar uzvedību saistīti simptomi vai arī šādi simptomi pasliktinājušies. Ja pastāv aizdomas par PML, jāveic atbilstoša izmeklēšana un ārstēšana jāatliek, līdz PML diagnoze ir izslēgta. Šaubu gadījumā jāapsver pacienta nosūtīšana pie neirologa un atbilstoša PML diagnostika, tai skaitā MRI, ieteicams ar kontrastvielu, JC vīrusa DNS noteikšana cerebrospīnālajā šķidrumā (CSS) un atkārtotas neiroloģiskas izmeklēšanas.

Neitropēnija

Pacientiem, kuri ārstēti ar īdelalisibu, novērota ārstēšanas izraisīta 3. vai 4. smaguma pakāpes neitropēnija, ieskaitot febrilo neitropēniju. Visiem pacientiem vismaz ik pēc 2 nedēļām pirmo 6 mēnešu ārstēšanas ar īdelalisibu laikā, un vismaz reizi nedēļā pacientiem, kuriem ANC ir mazāks par $1\,000/\text{mm}^3$, nepieciešams veikt asins analīzes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Idelalisiba klīniskajos pētījumos novērota 3. un 4. smaguma pakāpes AlAT un AsAT līmeņa paaugstināšanās (> 5 x pārsniedz NAR). Ir ziņots arī par hepatocelulāriem bojājumiem, ieskaito aknu mazspēju. Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos novēroja pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā, un pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas rādītāji atgriezās normas robežās (skatīt 4.2. apakšpunktu). 26% pacientu, kas atsāka idelalisiba lietošanu ar mazāku devu, atkārtojās AlAT/AsAT līmeņa paaugstināšanās. Ārstēšana ar Zydelig ir jāpārtrauc 3. vai 4. smaguma pakāpes AlAT/AsAT līmeņa paaugstināšanās gadījumā un ir jākontrolē aknu funkcijas. Ārstēšanu var atsākt ar mazākām devām, kad AlAT/AsAT līmenis ir pazeminājies līdz 1. smaguma pakāpei vai zemāk ($\leq 3 \times$ NAR).

AlAT, AsAT un kopējā bilirubīna līmenis jākontrolē visiem pacientiem ik pēc 2 nedēļām pirmos 3 ārstēšanas mēnešus, pēc tam – atbilstoši klīniskajām indikācijām. Ja rodas 2. smaguma pakāpes vai augstāka AlAT un/vai AsAT līmeņa paaugstināšanās, pacientu AlAT, AsAT un kopējais bilirubīna līmenis jākontrolē katru nedēļu, līdz vērtības samazinās līdz 1. smaguma pakāpei vai zemākam līmenim.

Caureja/kolīts

Smagus kolīta gadījumus, kas saistīti ar zāļu lietošanu, novēroja salīdzinoši vēlu (vairākus mēnešus) pēc terapijas sākuma, dažkārt ar strauju pasliktināšanos, bet tie izzuda pāris nedēļu laikā pēc devu lietošanas pārtraukšanas un papildu simptomātiskas terapijas uzsākšanas (piem., tādi pretiekaisuma līdzekļi kā zarnās šķīstošs budezonīds).

Pieredze, ārstējot pacientus ar zarnu iekaisuma slimību anamnēzē, ir ļoti ierobežota.

Pneimonīts un organizējoša pneimonija

Idelalisiba lietošanas laikā ir ziņots par pneimonīta un organizējošas pneimonijas gadījumiem (daži ar letālu iznākumu). Pacientiem ar smagām plaušu slimībām idelalisiba lietošana ir jāpārtrauc, un pacientam jāizvērtē iespējamā etioloģija. Ja tiek diagnosticēts vidēji smags vai smags simptomātisks pneimonīts vai organizējoša pneimonija, jāuzsāk atbilstoša ārstēšana un idelalisiba lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze

Ziņots par Stīvensa-Džonsona sindroma (Stevens-Johnson syndrome, SJS) un toksiskās epidermas nekrolīzes (toxic epidermal necrolysis, TEN) gadījumiem ar letāliem iznākumiem, kad idelalisibs tika lietots vienlaicīgi ar citām zālēm, kuru lietošana var izraisīt minētos sindromus. Ja pastāv aizdomas par SJS vai TEN, idelalisiba lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pacients atbilstoši jāārstē.

CYP3A induktori

Idelalisiba iedarbība var samazināties, ja to lieto vienlaicīgi ar tādiem CYP3A induktoriem kā rifampicīns, fenitoīns, asinszāle (*Hypericum perforatum*) vai karbamazepīns. Tā kā idelalisiba koncentrācijas pazemināšanās plazmā var samazināt zāļu efektivitāti, jāizvairās no Zydelig vienlaicīgas lietošanas ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A induktoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A substrāti

Idelalisiba primārais metabolīts – GS-563117, ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors. Tādēļ idelalisibs var mijiedarboties ar zālēm, ko metabolizē CYP3A, kas var izraisīt citu zāļu koncentrācijas paaugstināšanos serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lietojot idelalisibu vienlaicīgi ar citām zālēm, ieteikumus par šo zāļu vienlaicīgu lietošanu ar CYP3A4 inhibitoriem skatīt šo zāļu aprakstā (ZA). Jāizvairās no idelalisiba vienlaicīgas lietošanas ar CYP3A substrātiem, kuriem ir smagas un/vai dzīvībai bīstamas nevēlamās blakusparādības (piem., alfuzosīna, amiodarona, cisaprīda, pimoziāda, hinidīna, ergotamīna, dihidroergotamīna, kvetiapīna, lovastatīna, simvastatīna, sildenafilā, midazolāma, triazolāma) un, ja ir iespējams, jālieto alternatīvas zāles, kas ir mazāk jutīgas pret CYP3A4 inhibīciju.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ieteicama pastiprināta nevēlamo blakusparādību kontrole, jo šajā populācijā ir paredzama iedarbības pastiprināšanās, īpaši pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Idelalisiba klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Zydelig šajā populācijā.

Hronisks hepatīts

Idelalisibs nav pētīts pacientiem ar hronisku aktīvu hepatītu, tai skaitā vīrushepatītu. Jāievēro piesardzība, lietojot Zydelig pacientiem ar aktīvu hepatītu.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā idelalisiba lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc ārstēšanas beigām jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu). Sievietēm, kuras lieto hormonālās kontracepcijas līdzekļus, papildus jālieto barjeras metode kā otrs kontracepcijas veids, jo šobrīd nav zināms, vai idelalisibs var samazināt hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Idelalisiba galvenokārt nodrošina aldehīda oksidāze un mazākā mērā – CYP3A un glikuronidācija (UGT1A4). Tā primārais metabolīts ir GS-563117, kas nav farmakoloģiski aktīvs. Idelalisibs un GS-563117 ir P-gp un BCRP substrāti.

Citu zāļu ietekme uz idelalisiba farmakokinētiku

CYP3A induktori

Klīniskā zāļu mijiedarbības pētījumā tika konstatēts, ka vienreizējas idelalisiba 150 mg devas vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu (spēcīgu CYP3A induktoru) samazina idelalisiba AUC_{inf} par ~75%. Jāizvairās no Zydelig vienlaicīgas lietošanas ar tādiem vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A induktoriem kā rifampicīns, fenitoīns, asinszāle vai karbamazepīns, jo var samazināties zāļu efektivitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP3A/P-gp inhibitori

Klīniskā zāļu mijiedarbības pētījumā tika konstatēts, ka vienreizējas idelalisiba 400 mg devas vienlaicīga lietošana ar 400 mg ketokonazola (spēcīgs CYP3A, P-gp un BCRP inhibitors) vienu reizi dienā palielina idelalisiba C_{max} par 26% un AUC_{inf} par 79%. Tiek uzskatīts, ka sākotnēja idelalisiba devas pielāgošana nav nepieciešama, ja to lieto kopā ar CYP3A/P-gp inhibitoriem, bet ieteicama pastiprināta nevēlamo blakusparādību kontrole.

Idelalisiba ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

CYP3A substrāti

Idelalisiba primārais metabolīts – GS-563117, ir spēcīgs CYP3A inhibitors. Klīniskā zāļu mijiedarbības pētījumā tika konstatēts, ka idelalisiba vienlaicīga lietošana ar midazolāmu (jutīgu CYP3A substrātu) palielina midazolāma C_{max} par ~140% un AUC_{inf} par ~440%, jo GS-563117 inhibē CYP3A. Idelalisiba vienlaicīga lietošana ar CYP3A substrātiem var palielināt to sistēmisko iedarbību un pastiprināt vai pagarināt terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. *In vitro* CYP3A4 inhibīcija bija neatgriezeniska, tāpēc paredzams, ka pēc idelalisiba lietošanas pārtraukšanas nepieciešamas vairākas dienas, lai atjaunotos normāla enzīma aktivitāte.

1. tabulā norādīta iespējamā idelalisiba un vienlaicīgi lietoto zāļu, kas ir CYP3A substrāti, mijiedarbība (palielināšanās apzīmēta ar „↑”). Šis saraksts nav pilnīgs, un tam ir tikai rekomendējoša nozīme. Kopumā ieteikumus par vienlaicīgu lietošanu ar CYP3A4 inhibitoriem jāskatās vienlaicīgi lietoto zāļu ZA (skatīt 4.4. apakšpunktu).

1. tabula. Idelalisiba un citu zāļu, kas ir CYP3A substrāti, mijiedarbība

| Zāles | Paredzamā idelalisiba ietekme uz zāļu koncentrāciju | Klīniskie ieteikumi, lietojot vienlaicīgi ar idelalisibu |
|---|--|--|
| ALFA 1-ADRENORECEPTORU ANTAGONISTI | | |
| Alfuzosīns | ↑ koncentrāciju serumā | Idelalisibu un alfuzosīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi |
| PRETSĀPJU LĪDZEKĻI | | |
| Fentanils, alfentanils, metadons, buprenorfīns/naloksons | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama rūpīga nevēlamo blakusparādību (piem., elpošanas nomākuma, sedācijas) kontrole |
| ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI | | |
| Amiodarons, hinidīns | ↑ koncentrāciju serumā | Idelalisibu un amiodaronu vai hinidīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi. |
| Bepidils, dizopiramīds, lidokāns | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama klīniskā uzraudzība |
| PRETVĒŽA LĪDZEKĻI | | |
| Tirozīna kināzes inhibitori, piemēram, dasatinibs un nilotinibs, arī vinkristīns un vinblastīns | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama rūpīga šo pretvēža līdzekļu panesamības kontrole |
| ANTIKOAGULANTI | | |
| Varfarīns | ↑ koncentrāciju serumā | Lietojot vienlaicīgi ar idelalisibu, kā arī pēc idelalisiba lietošanas pārtraukšanas ieteicams kontrolēt Starptautisko standartizēto koeficientu (INR) |
| PRETEPILEPSIJAS LĪDZEKĻI | | |
| Karbamazepīns | ↑ koncentrāciju serumā | Jāuzrauga pretepilepsijas līdzekļa koncentrācija |
| ANTIDEPRESANTI | | |
| Trazodons | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicams rūpīgi titrēt antidepresanta devu un uzraudzīt atbildes reakciju uz antidepresanta lietošanu |
| PRETPODAGRAS LĪDZEKĻI | | |
| Kolhicīns | ↑ koncentrāciju serumā | Kolhicīna devu var būt nepieciešams samazināt. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem idelalisibu un kolhicīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi |
| ANTIHIPERTENSĪVIE LĪDZEKĻI | | |
| Amlodipīns, diltiazēms, felodipīns, nifedipīns, nikardipīns | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama terapeitiskās iedarbības un nevēlamo blakusparādību klīniskā kontrole |
| PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI | | |
| Pretsēnīšu līdzekļi | | |
| Ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama klīniskā uzraudzība |
| Pretmikobaktēriju līdzekļi | | |
| Rifabufīns | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama pastiprināta ar rifabufīnu saistīto nevēlamo blakusparādību, tai skaitā neitropēnijas un uveīta, kontrole |
| HCV proteāzes inhibitori | | |
| Boceprevīrs, telaprevīrs | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama klīniskā kontrole |

| Zāles | Paredzamā idelalisiba ietekme uz zāļu koncentrāciju | Klīniskie ieteikumi, lietojot vienlaicīgi ar idelalisibu |
|--|--|---|
| Makrolīdu grupas antibakteriālie līdzekļi | | |
| Klaritromicīns, telitromicīns | ↑ koncentrāciju serumā | Pacientiem ar normālu nieru funkciju vai viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [CrCl] 60-90 ml/min) klaritromicīna devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem, kuriem CrCl < 90 ml/min, ieteicama klīniskā kontrole. Pacientiem, kuriem CrCl < 60 ml/min, jāapsver citu antibakteriālo līdzekļu lietošana. Telitromicīna lietošanas gadījumā ieteicama klīniskā uzraudzība |
| ANTIPSIHOTISKIE/NEIROLEPTISKIE LĪDZEKĻI | | |
| Kvetiapīns, pimozijs | ↑ koncentrāciju serumā | Idelalisibu un kvetiapīnu vai pimoziņu nedrīkst lietot vienlaicīgi. Jāapsver alternatīvu zāļu, piemēram, olanzapīna lietošana |
| ENDOTELĪNA RECEPTORU ANTAGONISTI | | |
| Bosentāns | ↑ koncentrāciju serumā | Jāievēro piesardzība un rūpīgi jāuzrauga, vai pacientiem neveidojas ar bosentānu saistīta toksicitāte |
| MELNO RUDZU GRAUDU ALKALOĪDI | | |
| Ergotamīns, dihidroergotamīns | ↑ koncentrāciju serumā | Idelalisibu un ergotamīnu vai dihidroergotamīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi |
| KUŅĀ-ZARNU TRAKTA MOTORIKU VEICINOŠI LĪDZEKĻI | | |
| Cisaprīds | ↑ koncentrāciju serumā | Idelalisibu un cisaprīdu nedrīkst lietot vienlaicīgi |
| GLIKOKORTIKOĪDI | | |
| Inhalējami/intranazāli lietojamie kortikosteroīdi: budezonīds, flutikazons | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama klīniskā uzraudzība. |
| Iekšķīgi lietojams budezonīds | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama klīniskā uzraudzība – vai nepastiprinās kortikosteroīdu iedarbības pazīmes/simptomi |
| HMG CO-A REDUKTĀZES INHIBITORI | | |
| Lovastatīns, simvastatīns | ↑ koncentrāciju serumā | Idelalisibu un lovastatīnu vai simvastatīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi. |
| Atorvastatīns | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama klīniskā uzraudzība, kā arī var apsvērt mazākas atorvastatīna sākuma devas lietošanu. Vai arī var apsvērt nomaīņu ar pravastatīnu, rosuvastatīnu vai pitavastatīnu |
| IMŪNSUPRESANTI | | |
| Ciklosporīns, sirolīms, takrolīms | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama terapeitiska uzraudzība |

| Zāles | Paredzamā idelalisiba ietekme uz zāļu koncentrāciju | Klīniskie ieteikumi, lietojot vienlaicīgi ar idelalisibu |
|---|---|---|
| INHALĒJAMIE BĒTA AGONISTI | | |
| Salmeterols | ↑ koncentrāciju serumā | Vienlaicīga salmeterola un idelalisiba lietošana nav ieteicama. Šāda kombinācija var paaugstināt ar salmeterola lietošanu saistīto kardiovaskulāro nevēlamo notikumu risku, tai skaitā QT intervāla pagarināšanās, sirdsklauvju un sinusa tahikardijas risku. |
| FOSFODIESTERĀZES INHIBITORI | | |
| Sildenafilis | ↑ koncentrāciju serumā | Plaušu hipertensijas gadījumā: idelalisibu un sildenafilu nedrīkst lietot vienlaicīgi. |
| Tadalafils | ↑ koncentrāciju serumā | Lietojot vienlaicīgi tadalafilu un idelalisibu, jāievēro piesardzība, tai skaitā jāapsver devas samazināšana. |
| Sildenafilis, tadalafils | ↑ koncentrāciju serumā | Erektīlās disfunkcijas gadījumā: izrakstot sildenafilu vai tadalafilu kopā ar idelalisibu, jāievēro īpaša piesardzība, un var apsvērt devas samazināšanu un pastiprinātu nevēlamo blakusparādību kontroli |
| NOMIERINOŠIE/MIEGA LĪDZEKĻI | | |
| Midazolāms (perorāli), triazolāms | ↑ koncentrāciju serumā | Idelalisibu un midazolāmu (perorāli) vai triazolāmu nedrīkst lietot vienlaicīgi. |
| Buspīrons, klorazepāts, diazepāms, estazolāms, flurazepāms, zolpidēms | ↑ koncentrāciju serumā | Ieteicama nomierinošo/miega līdzekļu koncentrācijas kontrole, un var apsvērt devas samazināšanu. |

CYP2C8 substrāti

In vitro idelalisibs darbojās gan kā CYP2C8 induktors, gan inhibitors, bet nav zināms, vai šī iedarbība uz CYP2C8 substrātiem novērojama arī *in vivo*. Lietojot Zydelig kopā ar zālēm, kas ir CYP2C8 substrāti un kurām ir šaurs terapeitiskais indekss (paklitaksels), ieteicams ievērot piesardzību.

Inducējamo enzīmu (piem., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 un UGT) substrāti

In vitro idelalisibs inducēja vairākus enzīmus, un nevar izslēgt inducēto enzīmu, piemēram, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 un UGT substrātu iedarbības samazināšanos un, tādējādi, efektivitātes samazināšanās risku. Lietojot Zydelig kopā ar zālēm, kas ir šo enzīmu substrāti un kurām ir šaurs terapeitiskais indekss (varfarīns, fenitoīns, S-mefenitoīns), ieteicams ievērot piesardzību.

BCRP, OATP1B1, OATP1B3 un P-gp substrāti

Lietojot vairākas 150 mg idelalisiba devas veselām personām divas reizes dienā vienlaicīgi ar rosuvastatīnu un digoksīnu, tika konstatēta līdzīga rosuvastatīna (AUC 90% TI: 87; 121) un digoksīna (AUC 90% TI: 98; 111) iedarbība, liecinot, ka idelalisibs klīniski nozīmīgi neinhibē BCRP, OATP1B1/1B3 vai sistēmisko P-gp. Nevar izslēgt P-gp inhibīcijas risku kuņģa-zarnu traktā, kas var izraisīt pret zarnu P-gp jutīgu substrātu, piemēram, dabigatrāna eteksilāta, iedarbības palielināšanos.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Pamatojoties uz atradni dzīvniekiem, idelālisibs var radīt kaitējumu auglim. Sievietēm Zydelig lietošanas laikā un līdz 1 mēnesi pēc ārstēšanas beigām jāizvairās no grūtniecības. Tāpēc sievietēm reproduktīvā vecumā Zydelig lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc ārstēšanas beigām jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode. Šobrīd nav zināms, vai idelālisibs var samazināt hormonālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, tāpēc sievietēm, kuras lieto hormonālās kontracepcijas līdzekļus, papildus jālieto barjeras metode kā otrs kontracepcijas veids.

Grūtniecība

Dati par idelālisiba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus, Zydelig lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai idelālisibs un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Terapijas laikā ar Zydelig bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par idelālisiba ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par iespējamu kaitīgu idelālisiba ietekmi uz fertilitāti un augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zydelig neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamo blakusparādību novērtējuma pamatā ir divi III fāzes pētījumi (pētījums 312-0116 un pētījums 312-0119) un seši I un II fāzes pētījumi. Pētījums 312-0116 bija randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kurā 110 indivīdi ar iepriekš ārstētu HLL saņēma idelālisibu + rituksimabu. Turklāt 86 indivīdi no šī pētījuma, kuri tika randomizēti, lai saņemtu placebo + rituksimabu, turpināja pētījumu, lai saņemtu idelālisibu monoterapijā pētījuma pagarinājumā (pētījums 312-0117). Pētījums 312-0119 bija randomizēts, kontrolēts, atklāts pētījums, kurā 173 indivīdi ar iepriekš ārstētu HLL saņēma idelālisibu + ofatumumabu. I un II fāzes pētījumos novērtēja idelālisiba drošumu kopā 535 indivīdiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem, ieskaitot 399 indivīdus, kuri saņēma idelālisibu (jebkurā devā) monoterapijas veidā, un 136 pacientus, kuri saņēma idelālisibu kombinācijā ar anti-CD20 monoklonālu antivielu (rituksimabu vai ofatumumabu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot idelālisibu monoterapijā vai kombinācijā ar anti-CD20 monoklonālām antivielām (rituksimabu vai ofatumumabu), ir apkopotas 2. tabulā. Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Klīniskajos pētījumos ziņotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības indivīdiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem, lietojot idelalisibu

| Blakusparādība | Visas smaguma pakāpes | ≥ 3. smaguma pakāpe |
|---|------------------------------|----------------------------|
| <i>Infekcijas un infestācijas</i> | | |
| Infekcijas (ieskaitot <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneimoniju un CMV)* | ļoti bieži | ļoti bieži |
| <i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i> | | |
| Neitropēnija | ļoti bieži | ļoti bieži |
| Limfocitoze** | ļoti bieži | bieži |
| <i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i> | | |
| Pneimonīts | bieži | bieži |
| Organizējoša pneimonija | retāk | retāk |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i> | | |
| Caureja/kolīts | ļoti bieži | ļoti bieži |
| <i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i> | | |
| Paaugstināts transamināžu līmenis | ļoti bieži | ļoti bieži |
| Hepatocelulārs bojājums | bieži | bieži |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i> | | |
| Izsitumi*** | ļoti bieži | bieži |
| Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze | reti | reti |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> | | |
| Drudzis | ļoti bieži | bieži |
| <i>Izmeklējumi</i> | | |
| Paaugstināts triglicerīdu līmenis | ļoti bieži | bieži |

* Ietver oportūnistiskas infekcijas, kā arī bakteriālas un vīrusu infekcijas, piemēram, pneimoniju, bronhītu un sepsi.

** Idelalisiba izraisīta limfocitoze nav jāuzskata par progresējošu slimību, ja nav citu klīnisko atradņu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*** Ietver šādu ieteicamo terminoloģiju: eksfoliatīvs dermatīts, izsitumi, eritematozi izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, makulāri izsitumi, makulopapulāri izsitumi, papulāri izsitumi, niezoši izsitumi, ādas problēmas un eksfoliatīvi izsitumi.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Idelalisiba klīniskajos pētījumos kopumā lielāku infekciju skaitu, ieskaitot 3. un 4. smaguma pakāpes infekcijas, novēroja idelalisiba grupās, salīdzinot ar kontroles grupām. Visbiežāk novērotās bija elpošanas sistēmas infekcijas un septiski notikumi. Daudzos gadījumos patogēns netika identificēts, tomēr starp identificētajiem patogēniem bija gan tradicionālie, gan oportūnistiskie patogēni, ieskaitot PJP un CMV. Gandrīz visas PJP infekcijas, ieskaitot letālos gadījumus, radās pacientiem, kuri nesaņēma PJP profilaksi. PJP gadījumi tika novēroti arī pēc idelalisiba terapijas pārtraukšanas.

Izsitumi

Izsitumi parasti bija viegli vai vidēji smagi, un to dēļ ārstēšanu pārtrauca aptuveni 1,7% indivīdu. Pētījumos 312-0116/0117 un 312-0119 izsitumi (ziņots par eksfoliatīvu dermatītu, izsitumiem, eritematoziem izsitumiem, ģeneralizētiem izsitumiem, makulāriem izsitumiem, makulopapulāriem izsitumiem, papulāriem izsitumiem, niezošiem izsitumiem un ādas problēmām) radās 28,3% indivīdu, kuri saņēma idelalisibu + anti-CD20 monoklonālu antivielu (rituksimabu vai ofatumumabu), un 7,7% indivīdu, kuri saņēma tikai anti-CD20 monoklonālu antivielu (rituksimabu vai ofatumumabu). 4,9% indivīdu, kuri saņēma idelalisibu + anti-CD20 monoklonālu antivielu (rituksimabu vai ofatumumabu),

un 1,0%, kuri saņēma tikai anti-CD20 monoklonālu antivielu (rituksimabu vai ofatumumabu), novēroja 3. smaguma pakāpes izsitumus, un nevienam no indivīdiem netika novērota 4. smaguma pakāpes nevēlama blakusparādība. Izsitumi parasti izzuda pēc ārstēšanas (piemēram, ar lokāli un/vai iekšķīgi lietojamiem steroīdiem, difenhidramīnu), un, smagos gadījumos – pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas (skatīt 5.3. apakšpunktu, fototoksicitāte).

Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Retos gadījumos novēroja SJS un TEN, kad idelalisibs tika lietots vienlaicīgi ar citām zālēm, kuru lietošana var izraisīt minētos sindromus (bendamustīns, rituksimabs, allopurinols un amoksicilīns). SJS vai TEN novēroja viena mēneša laikā pēc zāļu kombinācijas lietošanas, un šie gadījumi dažkārt izraisījuši letālus iznākumus.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro, vai nerodas toksicitāte (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšana Zydelig pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus uzturošos pasākumus, ieskaitot organisma stāvokļa galveno rādītāju kontroli, kā arī pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi ATĶ kods: **L01XX47**

Darbības mehānisms

Idelalisibs inhibē fosfatidilinozītola 3-kināzes p110δ (PI3Kδ), kas ir hiperaktīva B šūnu ļaundabīgo audzēju gadījumā un veido svarīgāko no vairākiem signālceļiem, kas veicina ļaundabīgo šūnu proliferāciju, dzīvildzi, iemājošanu un saglabāšanos limfoīdajos audos un kaulu smadzenēs. Idelalisibs selektīvi inhibē adenozinā-5'-trifosfāta (ATF) piesaistīšanos PI3Kδ katalītiskajam domēnam, inhibējot fosfatidilinozītola – galvenā lipīdu sekundārā signālsavienojuma, fosforilāciju un novēršot Akt (proteīnkināzes B) fosforilāciju.

Idelalisibs inducē apoptozi un inhibē proliferāciju šūnu līnijās, kas radušās no ļaundabīgām B šūnām, kā arī primārā audzēja šūnās. Inhibējot signalizāciju no hemokīnu receptoriem CXCR4 un CXCR5, ko ierosina attiecīgi hemokīns CXCL12 un CXCL13, idelalisibs inhibē ļaundabīgo B šūnu iemājošanu un saglabāšanos audzēja mikrovidē, tai skaitā limfoīdajos audos un kaulu smadzenēs.

Klīniskajos pētījumos nav gūti darbības mehānisma skaidrojumi tam, kā veidojas rezistence pret ārstēšanu ar idelalisibu. Papildu izpēte šajā jomā pašreizējos B šūnu ļaundabīgo audzēju pētījumos nav plānota.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ietekme uz elektrokardiogrammu

Idelalisiba (150 mg un 400 mg) ietekme uz QT/QTc intervālu tika novērtēta placebo un pozitīvi kontrolētā (400 mg moksifloksacīna) krusteniskā pētījumā, kurā piedalījās 40 veselas personas. Lietojot devu, kas 2,7 reizes pārsniedza maksimālo ieteicamo devu, idelalisibs nepagarināja QT/QTc intervālu (t.i., < 10 ms).

Limfocitoze

Pēc idelalisiba uzsākšanas ir novērota īslaicīga limfocītu skaita palielināšanās (tas ir, $\geq 50\%$ palielinājums no sākuma stāvokļa un virs absolūtā limfocītu skaita $5000/\mu\text{l}$). Tas notiek aptuveni divām trešdaļām pacientu, kuriem HLL ārstē ar idelalisibu monoterapijā, un ceturtdaļai pacientu, kuriem HLL ārstē ar idelalisibu kombinētajā terapijā. Limfocitoze bez citiem klīniskajiem rādītājiem parasti parādās pirmo 2 nedēļu laikā kopš idelalisiba terapijas uzsākšanas, un tā bieži ir saistīta ar limfodenopātijas samazināšanos. Novērotā limfocitoze ir farmakodinamiska iedarbība, ko nevajag uzskatīt par progresējošu slimību, ja netiek novērotas citas klīniskās atradnes.

Klīniskā efektivitāte hroniskas limfoleikoze gadījumā

Idelalisibs kombinācijā ar rituksimabu

Pētījums 312-0116 bija III fāzes randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 220 indivīdi ar iepriekš ārstētu HLL un kuriem bija nepieciešama ārstēšana, bet kuri nebija piemēroti citotoksiskai ķīmijterapijai. Indivīdi tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu 8 rituksimaba terapijas kursus (pirmajā kursā deva bija 375 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma [ĶVL], nākamajosursos deva bija 500 mg/m^2 ĶVL) kombinācijā ar iekšķīgi lietojamu placebo divas reizes dienā vai 150 mg idelalisiba divas reizes dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Mediānais vecums bija 71 gads (diapazonā no 47 līdz 92), un 78,2% no indivīdiem bija vecāki par 65 gadiem; 65,5% bija vīrieši, un 90,0% piederēja baltajai rasei; 64,1% bija III vai IV stadija pēc Raja (*Rai*) klasifikācijas, un 55,9% bija C stadija pēc Binē (*Binet*) klasifikācijas. Vairumam indivīdu bija nelabvēlīgi citogēnētiskie prognostiskie faktori: 43,2% bija 17. hromosomas īsā pleca (17p) delēcija un/vai audzēja proteīna 53 (*TP53*) mutācija, un 83,6% nebija mutāciju imūnglobulīna smagās ķēdes variablā reģiona (*immunoglobulin heavy chain variable region* – IGHV) gēnos. Mediānais laiks no HLL diagnosticēšanas līdz randomizācijai bija 8,5 gadi. Indivīdu mediānais Kumulatīvās slimības novērtējuma skalas (*Cumulative Illness Rating Scale* – CIRS) punktu skaits bija 8. Mediānais iepriekšējo terapijas kursu skaits bija 3,0. Gandrīz visi (95,9%) indivīdi bija iepriekš lietojuši anti-CD20 monoklonālās antivielas. Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival* – PFS). Efektivitātes rādītāju rezultāti ir apkopoti 3. un 4. tabulā. PFS Kaplāna-Meijera līkne ir parādīta 1. attēlā.

Salīdzinot ar rituksimabu + placebo, ārstēšana ar idelalisibu + rituksimabu izraisīja statistiski ticamu un klīniski nozīmīgu uzlabošanu fiziskās labsajūtas, sociālās labklājības, funkcionālās labsajūtas, kā arī leikozei specifiskās Vēža terapijas funkcionālā novērtējuma (leikoze) (*Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia* – FACT-LEU) instrumentu apakšskalās, kā arī statistiski ticamu un klīniski nozīmīgu trauksmes, depresijas un ikdienas darbību uzlabošanu, kura novērtēšanai tika izmantots EuroQoL Piecu dimensiju (*EuroQoL Five-Dimensions* – EQ-5D) instruments.

3. tabula. Pētījuma 312-0116 efektivitātes rādītāju rezultāti

| | Idelalisibs + R n = 110 | Placebo + R n = 110 |
|---|------------------------------------|--------------------------------|
| PFS Mediāna (mēneši) (95% TI) | 19,4 (12,3; NS) | 6,5 (4,0; 7,3) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,15 (0,09; 0,24) | |
| p-vērtība | < 0,0001 | |
| ORR* n (%) (95% TI) | 92 (83,6%) (75,4; 90,0) | 17 (15,5%) (9,3; 23,6) |
| Izredžu attiecība (95% TI) | 27,76 (13,40; 57,49) | |
| p-vērtība | < 0,0001 | |
| LNR** n/N (%) (95% TI) | 102/106 (96,2%) (90,6; 99,0) | 7/104 (6,7%) (2,7; 13,4) |
| Izredžu attiecība (95% TI) | 225,83 (65,56; 777,94) | |
| p-vērtība | < 0,0001 | |
| OS[^] Mediāna (mēneši) (95% TI) | NS (NS; NS) | 20,8 (14,8; NS) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,34 (0,19; 0,60) | |
| p-vērtība | 0,0001 | |

TI: ticamības intervāls; R: rituksimabs; n: indivīdu skaits, kam novēroja atbildes reakciju; N: indivīdu skaits grupā; NS: nav sasniegts. PFS, vispārējās atbildes reakcijas rādītāja (*overall response rate* – ORR) un limfmezglu atbildes reakcijas rādītāja (*lymph node response rate* – LNR) analīze pamatojās uz neatkarīgas uzraudzības komitejas (NUK) vērtējumu.

* ORR definēta kā indivīdu daļa, kas sasniedza pilnīgu atbildes reakciju (*complete response* – CR) vai daļēju atbildes reakciju (*partial response* – PR), pamatojoties uz 2013. gada Nacionālās vispārējās vēža darba grupas (*National Comprehensive Cancer Network* – NCCN) atbildes reakcijas kritērijiem un Cheson (2012) publikāciju.

** LNR definēta kā indivīdu daļa, kurai vadošo bojājumu lielāko perpendikulāro diametru reizinājuma summa samazinājās par $\geq 50\%$. Šajā analīzē iekļāva tikai tos indivīdus, kuriem bija vērtējums sākuma stāvoklī un ≥ 1 izmantojams vērtējums pēc sākuma stāvokļa.

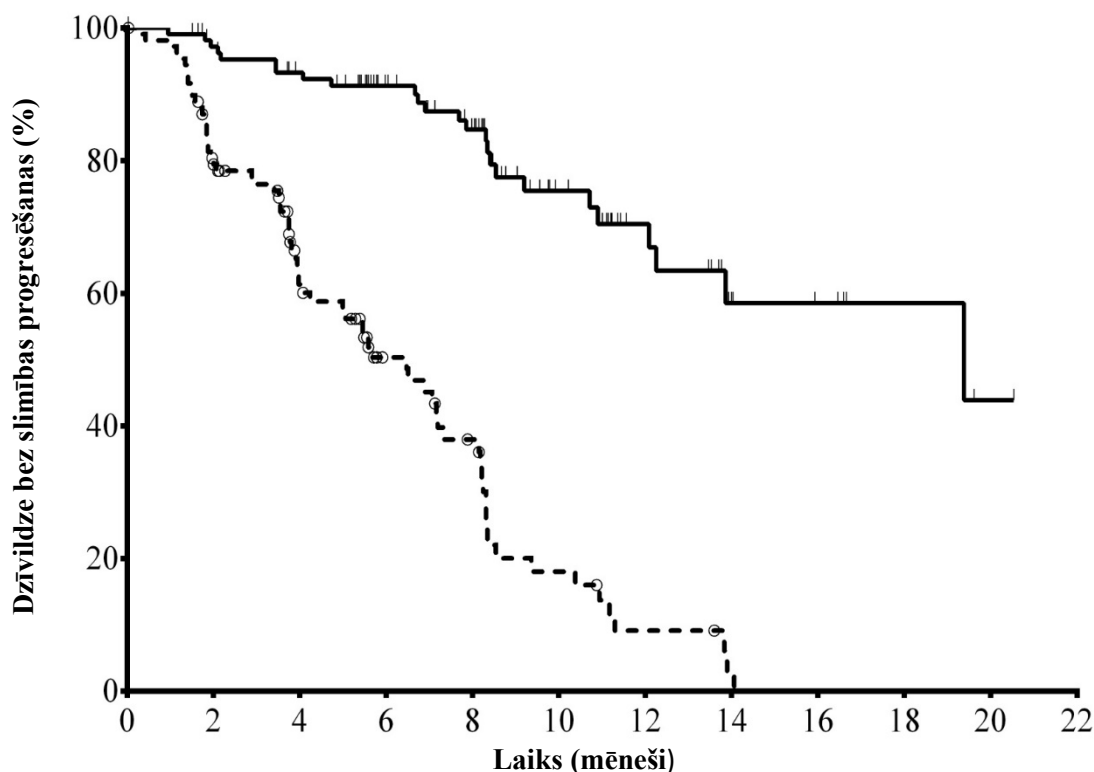
[^] Kopējās dzīvildzes (*overall survival* – OS) analīzē tika iekļauti dati par indivīdiem, kas pētījumā 312-0116 lietoja placebo + R un vēlāk pētījuma pagarinājumā – idelalisibu, pamatojoties uz plānoto ārstēto indivīdu skaita (*intent-to-treat*) analīzi.

4. tabula. PFS un atbildes reakciju kopsavilkums pētījuma 312-0116 iepriekš noteiktajās apakšgrupās

| | Idelalisibs + R N = 46 | Placebo + R N = 49 |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|
| 17p delēcija/TP53 mutācija | | |
| PFS mediāna (mēneši) (95% TI) | NS (12,3; NS) | 4,0 (3,7; 5,7) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,13 (0,07; 0,27) | |
| ORR (95% TI) | 84,8% (71,1; 93,7) | 12,2% (4,6; 24,8) |
| IGHV bez mutācijām | N = 91 | N = 93 |
| PFS mediāna (mēneši) (95% TI) | 19,4 (13,9; NS) | 5,6 (4,0; 7,2) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,14 (0,08; 0,23) | |
| ORR (95% TI) | 82,4% (73,0; 89,6) | 15,1% (8,5; 24,0) |
| Vecums ≥ 65 gadi | N = 89 | N = 83 |
| PFS mediāna (mēneši) (95% TI) | 19,4 (12,3; NS) | 5,7 (4,0; 7,3) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,14 (0,08; 0,25) | |
| ORR (95% TI) | 84,3% (75,0; 91,1) | 16,9% (9,5; 26,7) |

TI: ticamības intervāls; R: rituksimabs; N: indivīdu skaits grupā, NS: nav sasniegts.

1. attēls: PFS Kaplāna-Meijera līkne pētījumam 312-0116 (ārstēt plānotā populācija)



Riskam pakļautais N (notikumi)

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

Nepārtrauktā līnija: idelalisibs + R (N = 110), pārtrauktā līnija: placebo + R (N = 110)

R: rituksimabs; N: indivīdu skaits grupā

PFS analīze pamatojās uz NUK vērtējumu. Indivīdiem placebo + R grupā, kopsavilkumā tika iekļauti dati līdz pirmajam idelalisiba devu lietošanas laikam pētījuma pagarinājumā.

Pētījumā 101-08/99 piedalījās 64 indivīdi ar iepriekš neārstētu HLL, ieskaitot 5 indivīdus ar mazo limfocītu limfomu (MLL). Indivīdi saņēma 150 mg idelalisiba divas reizes dienā un rituksimabu 375 mg/m² ĶVL reizi nedēļā 8 devas. ORR bija 96,9%, kur 12 indivīdi sasniedza CR (18,8%) un 50 indivīdi sasniedza PR (78,1%), tai skaitā 3 indivīdi no indivīdiem ar 17p delēciju un/vai *TP53* mutāciju sasniedza CR un 6 sasniedza PR un 2 indivīdi no indivīdiem bez *IGHV* mutācijām sasniedza CR un 34 sasniedza PR. Atbildes reakcijas ilguma (*duration of response* – DOR) mediāna netika sasniegta.

Idelalisibs kombinācijā ar ofatumumabu

Pētījums 312-0119 bija III fāzes randomizēts, atklāts, daudzcentru, paralēlu grupu pētījums ar 261 indivīdu ar iepriekš ārstētu HLL, kuriem bija izmērāma limfadenopātija, nepieciešama ārstēšana, un HLL progresēšana < 24 mēnešus kopš pēdējās iepriekšējās terapijas pabeigšanas. Indivīdus randomizēja attiecībā 2:1, lai saņemtu 150 mg idelalisiba divas reizes dienā un 12 ofatumumaba infūzijas 24 nedēļas vai tikai 12 ofatumumaba infūzijas 24 nedēļas. Pirmā ofatumumaba infūzija tika ievadīta 300 mg devā un tika turpināta vai nu 1 000 mg devā idelalisib + ofatumumaba grupā vai 2 000 mg devā tikai ofatumumaba grupā, reizi nedēļā 7 devas un tad ik pēc katrām 4 nedēļām 4 devas. Idelalisibs tika lietots līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Mediānais vecums bija 68 gadi (diapazonā no 61 līdz 74), un 64,0% no indivīdiem bija vecāki par 65 gadiem; 71,3% bija vīrieši, un 84,3% piederēja baltajai rasei; 63,6% bija III vai IV stadija pēc Raja klasifikācijas, un 58,2% bija C stadija pēc Binē klasifikācijas. Vairumam indivīdu bija nelabvēlīgi citoģenētiskie prognostiskie faktori: 39,5% bija 17. hromosomas īsā pleca (17p) delēcija un/vai audzēja proteīna 53 (*TP53*) mutācija, un 78,5% nebija mutāciju *IGHV* gēnos. Mediānais laiks kopš

diagnosticēšanas bija 7,7 gadi. Individu mediānais CIRS punktu skaits bija 4. Mediānais iepriekšējo terapijas kursu skaits bija 3,0. Primārais mērķa kritērijs bija PFS. Efektivitātes rādītāju rezultāti ir apkopoti 5. un 6. tabulā. PFS Kaplāna-Meijera līkne ir parādīta 2. attēlā.

5. tabula. Pētījuma 312-0119 efektivitātes rādītāju rezultāti

| | Idelalisibs + O N = 174 | Ofatumumabs N = 87 |
|--------------------------------------|--|-------------------------------------|
| PFS Mediāna (mēneši) (95% TI) | 16,3 (13,6; 17,8) | 8,0 (5,7; 8,2) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,27 (0,19; 0,39) | |
| p-vērtība | < 0,0001 | |
| ORR* n (%) (95% TI) | 131 (75,3%) (68,2; 81,5) | 16 (18,4%) (10,9; 28,1) |
| Izredžu attiecība (95% TI) | 15,94 (7,8; 32,58) | |
| p-vērtība | < 0,0001 | |
| LNR** n/N (%) (95% TI) | 153/164 (93,3%) (88,3; 96,6) | 4/81 (4,9%) (1,4; 12,2) |
| Izredžu attiecība (95% TI) | 486,96 (97,91; 2 424,85) | |
| p-vērtība | < 0,0001 | |
| OS Mediāna (mēneši) (95% TI) | 20,9 (20,9; NS) | 19,4 (16,9; NS) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,74 (0,44; 1,25) | |
| p-vērtība | 0,27 | |

TI: ticamības intervāls; O: ofatumumabs; n: indivīdu skaits, kam novēroja atbildes reakciju; N: indivīdu skaits grupā; NS: nav sasniegts. PFS, vispārējās atbildes reakcijas rādītāja (*overall response rate* – ORR) un limfmezglu atbildes reakcijas rādītāja (*lymph node response rate* – LNR) analīze pamatojās uz neatkarīgas uzraudzības komitejas (NUK) vērtējumu.

* ORR definēta kā indivīdu daļa, kas sasniedza pilnīgu atbildes reakciju (*complete response* – CR) vai daļēju atbildes reakciju (*partial response* – PR) un uzturēja šo reakciju vismaz 8 nedēļas.

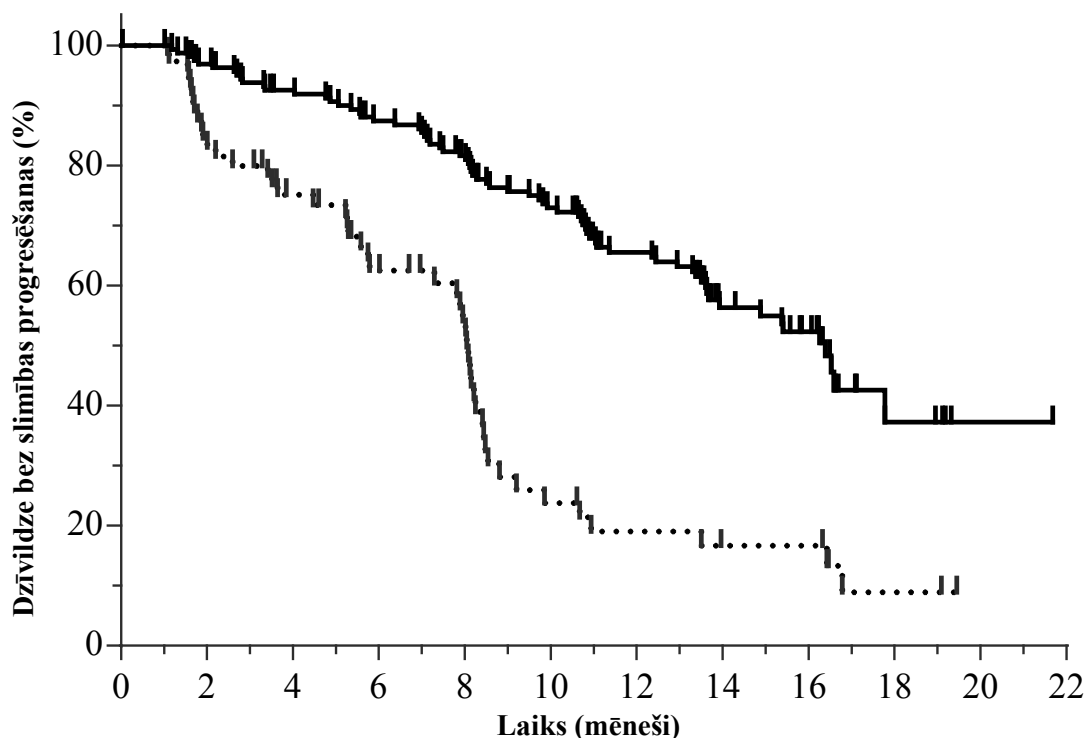
** LNR definēta kā indivīdu daļa, kurai vadošo bojājumu lielāko perpendikulāro diametru reizinājuma summa samazinājās par $\geq 50\%$. Šajā analīzē iekļāva tikai tos indivīdus, kuriem bija vērtējums sākuma stāvoklī un ≥ 1 izmantojams vērtējums pēc sākuma stāvokļa.

6. tabula. PFS un atbildes reakciju kopsavilkums pētījuma 312-0119 iepriekš noteiktajās apakšgrupās

| | Idelalisibs + O N = 70 | Ofatumumabs N = 33 |
|---|---|-------------------------------------|
| 17p delēcija/TP53 mutācija | | |
| PFS mediāna (mēneši) (95% TI) | 13,7 (11,0; 17,8) | 5,8 (4,5; 8,4) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,32 (0,18; 0,57) | |
| ORR (95% TI) | 72,9% (60,9; 82,8) | 15,2% (5,1; 31,9) |
| IGHV bez mutācijām | N = 137 | N = 68 |
| PFS mediāna (mēneši) (95% TI) | 14,9 (12,4; 17,8) | 7,3 (5,3; 8,1) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,25 (0,17; 0,38) | |
| ORR (95% TI) | 74,5% (66,3; 81,5) | 13,2% (6,2; 23,6) |
| Vecums ≥ 65 gadi | N = 107 | N = 60 |
| PFS mediāna (mēneši) (95% TI) | 16,4 (13,4; 17,8) | 8,0 (5,6; 8,4) |
| Riska attiecība (95% TI) | 0,30 (0,19; 0,47) | |
| ORR (95% TI) | 72,0% (62,5; 80,2) | 18,3% (9,5; 30,4) |

TI: ticamības intervāls; O: ofatumumabs; N: indivīdu skaits grupā

2. attēls: PFS Kaplāna-Meijera līkne pētījumam 312-0119 (ārstēt plānotā populācija)



Riskam pakļautais N (notikumi)

Idelalisibs + 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)

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

Nepārtrauktā līnija: idelalisibs + O (N = 174), pārtrauktā līnija: ofatumumabs (N = 87)

O: ofatumumabs; N: indivīdu skaits grupā

Klīniskā efektivitāte folikulāras limfomas gadījumā

Idelalisiba drošumu un efektivitāti novērtēja vienas grupas, daudzcentru klīniskajā pētījumā (pētījums 101-09); tajā piedalījās 125 indivīdi ar lēni progresējošu B šūnu nehožkina limfomu (*indolent non-Hodgkin lymphoma* – iNHL, ieskaitot: FL n = 72; MLL n = 28; limfoplazmocitāra limfoma/Valdenstrēma makroglobulinēmija [LPL/WM] n = 10; un marginālo zonu limfoma [MZL] n = 15). Visi indivīdi bija refraktāri pret rituksimaba terapiju, un 124 no 125 indivīdiem bija refraktāri pret vismaz vienu alkilējošu līdzekli. 112 indivīdi (89,6%) bija refraktāri pret pēdējo ārstēšanas shēmu pirms iesaistīšanās pētījumā.

No 125 indivīdiem, kuri piedalījās pētījumā, 80 (64%) bija vīrieši, mediānais vecums bija 64 gadi (diapazonā no 33 līdz 87) un 110 indivīdi (89%) piederēja baltajai rasei. Indivīdi saņēma 150 mg idelalisiba iekšķīgi divas reizes dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Primārais mērķa kritērijs bija ORR, definēta kā indivīdu daļa ar CR vai PR (pamatojoties uz pārskatītajiem ļaundabīgas limfomas atbildes reakcijas kritērijiem [*Cheson*]), bet indivīdiem ar Valdenstrēma makroglobulinēmiju primārais mērķa kritērijs bija neliela atbildes reakcija (*minor response* – MR) (pamatojoties uz atbildes reakcijas novērtējumu Valdenstrēma makroglobulinēmijas gadījumā [*Owen*]). DOR bija sekundārais mērķa kritērijs un tika definēts kā laiks no pirmreizēji dokumentētās atbildes reakcijas (CR, PR vai MR) līdz pirmajai dokumentētajai slimības progresēšanai vai nāvei jebkura iemesla dēļ. Efektivitātes rādītāju rezultāti ir apkopoti 7. tabulā.

7. tabula. Atbildes reakciju kopsavilkums indivīdiem ar FL, lietojot idelalisibu (NUK novērtējums)

| Raksturojums | Pētījuma pacienti n (%) |
|---|----------------------------|
| ORR (folikulāra limfoma)* 95% TI | 39 (54,2) 42,0 – 66,0 |
| ORR (visi pacienti)* 95% TI | 71 (56,8) 47,6 – 65,6 |
| Atbildes reakcijas kategorija (folikulāra limfoma)* CR PR | 6 (8,3) 33 (45,8) |

TI: ticamības intervāls; n: indivīdu skaits, kam novēroja atbildes reakciju.

* Atbildes reakcija, ko noteica neatkarīgā uzraudzības komiteja (NUK), kur ORR = pilnīga atbildes reakcija (CR) + daļēja atbildes reakcija (PR).

DOR mediāna visiem indivīdiem bija 12,5 mēneši (12,5 mēneši MLL indivīdiem, un netika sasniegta FL, LPL/WM un MZL indivīdiem). No 122 indivīdiem ar izmērāmiem limfmezgliem sākuma stāvoklī un periodā pēc sākuma stāvokļa 67 indivīdiem (54,9%) konstatēja vadošo bojājumu diametru reizinājuma summas (*sum of products diameters* – SPD) samazināšanos par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. No indivīdiem, kuriem nenovēroja atbildes reakciju, 10 (8,0%) bija progresējoša slimība kā labākā atbildes reakcija un 2 (1,6%) nebija izvērtējami. OS mediāna, ietverot ilgstošu visu 125 indivīdu novērošanu, bija 20,3 mēneši.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus idelalisibam vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās nobriedušu B šūnu audzēju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienas idelalisiba devas iekšķīgas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tika sasniegta 2 – 4 stundas pēc devas lietošanas pēc ēšanas un 0,5 – 1,5 stundas pēc devas lietošanas tukšā dūšā.

Pēc 150 mg idelalisiba lietošanas divas reizes dienā vidējais (diapazons) C_{max} un AUC līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 1 953 (272; 3 905) ng/ml un 10 439 (2 349; 29 315) ng•h/ml idelalisibam un 4 039 (669; 10 897) ng/ml un 39 744 (6 002; 119 770) ng•h/ml GS-563117. Idelalisiba iedarbība plazmā (C_{max} un AUC) bija aptuveni proporcionāla devai devas diapazonā no 50 mg līdz 100 mg un mazāk nekā proporcionāla devai, lietojot devas, kas lielākas par 100 mg.

Uztura ietekme

Vērtējot zāļu iedarbību, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, tika konstatēts, ka agrīnās idelalisiba kapsulas zāļu formas lietošana vienlaikus ar maltīti ar augstu tauku saturu neietekmēja C_{max} un palielināja vidējo AUC_{inf} par 36%. Idelalisibu var lietot neatkarīgi no uztura uzņemšanas.

Izkliede

Klīniski novērotajās koncentrācijās no 93% līdz 94% idelalisiba saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Vidējā asins/plazmas koncentrācijas attiecība bija aptuveni 0,5. Šķīstamais idelalisiba izklijes tilpums (vidēji) bija aptuveni 96 l.

Biotransformācija

Idelalisiba metabolismu galvenokārt nodrošina aldehīdu oksidāze un mazākā mērā – CYP3A un UGT1A4. Primārais un vienīgais cirkulējošais metabolīts – GS-563117, ir neaktīvs pret PI3Kδ.

Eliminācija

Idelalisiba terminālais eliminācijas pusperiods pēc 150 mg idelalisiba lietošanas iekšķīgi divas reizes dienā bija 8,2 stundas (diapazons: 1,9; 37,2), un šķietamais idelalisiba klīrens bija 14,9 l/h (diapazons: 5,1; 63,8). Pēc vienas iekšķīgi lietotas 150 mg [¹⁴C]iezīmēta idelalisiba devas aptuveni 78% izdalās izkārnījumos un 15% – urīnā. Neizmainītais idelalisibs veidoja 23% no kopējās radioaktivitātes, kas tika izvadīta ar urīnu 48 stundu laikā, un 12% no kopējās radioaktivitātes, kas tika izvadīta ar izkārnījumiem 144 stundu laikā.

In vitro mijiedarbības dati

In vitro dati liecina, ka idelalisibs neinhibē metabolizējošos enzīmus CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A vai UGT1A1, ne arī transportierus OAT1, OAT3 vai OCT2.

GS-563117 neinhibē metabolizējošos enzīmus CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai UGT1A1, ne arī transportierus P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 vai OCT2.

Īpašas pacientu grupas

Dzimums un rase

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka dzimumam un rasei nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz idelalisiba vai GS-563117 iedarbību.

Gados vecāki cilvēki

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka vecumam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz idelalisiba vai GS-563117 iedarbību, ieskaitot zāļu iedarbību gados vecākiem pacientiem (65 gadus veciem vai vecākiem), salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Idelalisiba farmakokinētikas un drošuma pētījumā piedalījās veseli indivīdi un indivīdi ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais CrCl no 15 līdz 29 ml/min). Pēc vienas 150 mg devas netika novērotas klīniski nozīmīgas idelalisiba vai GS-563117 iedarbības izmaiņas indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselīgiem indivīdiem.

Aknu darbības traucējumi

Idelalisiba farmakokinētikas un drošuma pētījumā piedalījās veseli indivīdi un indivīdi ar vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Pēc vienas 150 mg devas idelalisiba AUC (kopējais, t.i., saistītais un nesaistītais) bija par ~ 60% lielāks indivīdiem ar vidēji smagiem un smagiem traucējumiem, salīdzinot ar atbilstošām kontrolēm. Aprēķinot atšķirības piesaistē olbaltumvielām, idelalisiba AUC (nesaistītais) bija par ~80% (1,8 reizes) lielāks indivīdiem ar vidēji smagiem traucējumiem un par ~152% (2,5 reizes) lielāks indivīdiem ar smagiem traucējumiem, salīdzinot ar atbilstošām kontrolēm.

Pediātriskā populācija

Idelalisiba farmakokinētika pediātriskajā populācijā nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Idelalisibs izraisīja limfātisko audu izsīkumu liesā, aizkrūts dziedzerī, limfmezglos un zarnu gļotādas limfātiskajos audos. Kopumā zāļu iedarbība spēcīgāk izpaudās B limfocītu atkarīgajās zonās salīdzinājumā ar T limfocītu atkarīgajām zonām. Pētījumos ar žurkām idelalisibs uzrāda spēju nomākt no T limfocītiem atkarīgo antivielu atbildes reakciju. Tomēr netika konstatēta nomācoša iedarbība uz normālo saimnieka atbildes reakciju uz *Staphylococcus aureus*, un idelalisibs nepastiprināja ciklofosfamīda mielosupresīvo iedarbību. Tiek uzskatīts, ka idelalisibam nepiemīt plaša spektra imūnsupresīvā iedarbība.

Idelalisibs izraisīja iekaisīgas pārmaiņas gan žurkām, gan suņiem. Līdz 4 nedēļām ilgos pētījumos žurkām un suņiem novēroja aknu nekrozi, ja iedarbība, pamatojoties uz AUC, bija attiecīgi 7 un 5 reizes lielāka nekā iedarbība cilvēkam. Suņiem transamināžu līmeņa paaugstināšanās serumā korelēja ar aknu nekrozi, bet žurkām šāda saistība netika konstatēta. Pētījumos ar žurkām vai suņiem, kas turpinājās 13 nedēļas vai ilgāk, netika novēroti aknu darbības traucējumi vai hroniska transamināžu līmeņa paaugstināšanās.

Genotoksicitāte

Idelalisibs neizraisīja mutācijas mikrobu mutagenēzes (Eimsa) testā, neuzrādīja klastogēnu iedarbību *in vitro* hromosomu aberācijas testā ar cilvēka perifēro asiņu limfocītiem un nebija genotoksisks *in vivo* žurku mikrokodoliņu testā.

Kancerogenitāte

Idelalisiba kancerogenitātes potenciāls tika novērtēts 26 nedēļas ilgā pētījumā ar transgēnu RasH2 pelēm un 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām. Idelalisibs nebija kancerogēns pelēm, ja iedarbība bija 1,4/7,9 reizes (mātītēm/tēviņiem) lielāka, salīdzinot ar iedarbību pacientiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņēma ieteicamo devu 150 mg divas reizes dienā. Retos gadījumos žurku tēviņiem tika novērots neliels, ar devu saistīts audzēju skaita pieaugums aizkuņģa dziedzerā Langerhansa saliņu šūnās, ja iedarbība bija līdz 0,4 reizēm lielāka, nekā iedarbība cilvēkiem, lietojot ieteicamo devu; žurku mātītēm pie 0,62 reizes lielākas iedarbības līdzīgi novērojumi netika konstatēti.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Embrija un augļa attīstības pētījumā ar žurkām novēroja biežākus pēcimplantācijas zudumus, malformācijas (astes skriemeļu iztrūkumu un dažos gadījumos arī krustu skriemeļu iztrūkumu), skeleta anomālijas un mazāku augļa svaru. Malformācijas novēroja, ja iedarbība, pamatojoties uz AUC, vismaz 12 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam. Otrai dzīvnieku sugai ietekme uz embriju un augļa attīstību netika pētīta.

Atkārtotu devu pētījumos, kas turpinājās no 2 līdz 13 nedēļām, suņiem un žurkām novēroja sēklas kanāliņu deģenerāciju sēkliniekos, taču 26 nedēļas ilgos un ilgākos pētījumos šāda ietekme netika konstatēta. Fertilitātes pētījumā žurku tēviņiem novēroja sēklinieku un sēklinieku piedēkļu svara samazināšanos, taču nekonstatēja nelabvēlīgu ietekmi uz pārošanās vai fertilitātes rādītājiem un spermatoģenēzes pavājināšanos vai zudumu. Žurku mātītēm netika konstatēta ietekme uz fertilitāti.

Fototoksicitāte

Izvērtējot iespējamo fototoksicitāti žurku/peļu embriju fibroblastu šūnu līnijā BALB/c 3T3, iegūtie dati par idelalisibu bija nepārliciecināmi *in vitro* analizē novērotās citotoksicitātes dēļ. Galvenais metabolīts – GS-563117, var pastiprināt fototoksicitāti, ja šūnas vienlaicīgi tiek pakļautas UVA starojumam. Pastāv potenciāls risks, ka idelalisibs, pateicoties tā galvenā metabolīta GS-563117 iedarbībai, var izraisīt fotosensitivitātes reakcijas ārstētiem pacientiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

mikrokristāliskā celuloze;
hidroksipropilceluloze (E463);
kroskarmelozes nātrija sāls;
nātrija cietes glikolāts;
magnija stearāts.

Apvalks

polivinilspirts (E1203);
makrogols 3350 (E1521);
titāna dioksīds (E171);
talks (E553B);
sarkanais dzelzs oksīds (E172).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar polipropilēna bērniem neatveramu aizdari, kas satur 60 apvalkotās tabletes un poliestera gredzenu.

Katra kastīte satur 1 pudeli.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/938/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 18. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 8 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

| Apraksts | Izpildes termiņš |
|--|-----------------------------|
| <p>Pieteikuma iesniedzējam ir jāiesniedz pētījuma gala ziņojums par 3. fāzes pētījuma pagarinājumu GS-US-312-0117, lai izvērtētu idelalisiba (GS-1101) efektivitāti un drošumu kombinācijā ar rituksimabu pacientiem ar iepriekš ārstētu HLL.</p> <p>Jāiesniedz atjaunināti PFS, OS un atbildes reakcijas ilguma dati pacientiem ar vai bez 17p delēcijas/<i>TP53</i> mutācijas un kopējā populācijā.</p> | 2018. gada 31. decembris |
| <p>Pieteikuma iesniedzējam ir jāiesniedz pētījuma gala ziņojums par 2. fāzes pētījumu 101-09, lai izvērtētu idelalisiba efektivitāti un drošumu pacientiem ar lēni progresējošu B šūnu NHL, kas ir refraktāri pret rituksimabu un vismaz vienu alkilējošu līdzekli.</p> <p>Jāiesniedz atjauninātus drošuma un efektivitātes, tai skaitā kopējās dzīvildzes rezultātus, un atjauninātu analīzi par pacientiem ar limfopēniju sākuma stāvoklī.</p> | 2019. gada 30 jūnijs |
| <p>Pieteikuma iesniedzējam ir jāiesniedz pētījuma gala ziņojums par pētījuma pagarinājumu 101-99.</p> | 2018. gada 31. decembris |

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTES MARĶĒJUMA TEKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zydelig 100 mg apvalkotās tabletes
idelalisib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg idelalisiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saulrieta dzeltenu FCF (E110), sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/938/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zydelig 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}
NN: {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMA TEKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zydelig 100 mg apvalkotās tabletes
idelalisib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg idelalisiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saulrieta dzeltenu FCF (E110), sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/938/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTES MARĶĒJUMA TEKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zydelig 150 mg apvalkotās tabletes
idelalisib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg idelalisiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/938/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Zydelig 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}
NN: {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMA TEKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zydelig 150 mg apvalkotās tabletes
idelalisib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg idelalisiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/938/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Zydelig 100 mg apvalkotās tabletes *idelalisib*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zydelig un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zydelig lietošanas
3. Kā lietot Zydelig
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zydelig
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zydelig un kādam nolūkam to lieto

Zydelig ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu idelalisibu. Tās darbojas, bloķējot tā enzīma darbību, kas iesaistīts noteiktu balto asins šūnu, tā saukto limfocītu, vairošanās un izdzīvošanas procesā. Tā kā šis enzīms ir pastiprināti aktivēts noteiktās ļaundabīgās baltās asins šūnās, bloķējot to, Zydelig iznīcina vēža šūnas un samazina to skaitu.

Zydelig var lietot divu dažādu vēžu ārstēšanai.

Hroniska limfocitāze

Hroniska limfocitāze (HLL) ir balto asins šūnu paveida, tā saukto B limfocītu, vēzis. Šīs slimības procesā limfocīti sāk vairoties pārāk ātri un to dzīves ilgums pagarinās, līdz ar to asinīs cirkulē pārāk liels to skaits.

HLL gadījumā Zydelig terapiju lieto kopā ar citām zālēm (rituksimabu vai ofatumumabu), pacientiem, kuriem ir noteikti augsta riska faktori vai kuriem novēro vēža atkārtosanos pēc vismaz vienas iepriekšējas terapijas.

Folikulārā limfoma

Folikulārā limfoma (FL) ir balto asins šūnu paveida, tā saukto B limfocītu, vēzis. Folikulārās limfomas procesā B limfocīti sāk vairoties pārāk ātri un to dzīves ilgums pagarinās, līdz ar to pārāk liels to skaits atrodas limfmezglos. FL gadījumā Zydelig lieto monoterapijā pacientiem, kuru vēzim nebija atbildes reakcijas uz ārstēšanu ar divām iepriekšējām vēža terapijām.

2. Kas Jums jāzina pirms Zydelig lietošanas

Nelietojiet Zydelig šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret idelalisibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
→ **Konsultējieties ar ārstu**, ja tas attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zydelig lietošanas konsultējieties ar ārstu. Pastāstiet ārstam:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir citi veselības traucējumi vai slimības (īpaši infekcija vai drudzis).

Pacienti, kuri lietoja Zydelig, novērotas nopietnas un letālas infekcijas. Zydelig lietošanas laikā Jums būs jālieto papildu zāles, kuras nozīmēs ārsts, lai novērstu vienu infekcijas paveidu. Ārsts uzraudzīs Jūs, lai noteiktu, vai Jums nav radusies infekcija. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Zydelig lietošanas laikā esat saslimis (īpaši, ja Jums ir drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūs vai kāds cits pamana, ka Jums ir parādījušies atmiņas zudumi, grūtības domāt, staigāt vai sācies redzes zudums – šie var būt simptomi ļoti reti, bet nopietnai galvas smadzeņu infekcijai, kas var būt letāla (progresējošā multifokālā leikoencefalopātija vai PML).

Pirms Zydelig lietošanas un tā lietošanas laikā **Jums būs nepieciešams regulāri veikt asins analīzes.** Tas nepieciešams, lai pārlicinātos, ka Jums nav radusies infekcija, ka Jūsu aknas darbojas pareizi un Jūsu asins analīžu rezultāti ir normas robežās. Ja nepieciešams, ārsts var izlemt uz laiku pārtraukt ārstēšanu, lai pēc tam atkal atsāktu ārstēšanu, lietojot to pašu vai mazāku devu. Ārsts var arī izlemt izbeigt ārstēšanu ar Zydelig.

Zydelig var izraisīt smagu caureju. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja radušās pirmās caurejas pazīmes.

Zydelig var izraisīt plaušu iekaisumu. Nekavējoties pastāstiet ārstam:

- ja Jums parādās klepus vai tas pastiprinās;
- ja Jums ir elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana.

Ziņots par nopietniem stāvokļiem ar pūšļu veidošanos uz ādas dažiem cilvēkiem, kuri saņēma Zydelig vienlaicīgi ar citām zālēm, kas izraisa šos potenciāli dzīvībai bīstamos stāvokļus. Pūšļi var veidoties arī uz mutes gļotādas, dzimumorgāniem un/vai acīm. Ādas lobīšanās var izraisīt nopietnu infekciju. Nekavējoties pastāstiet ārstam:

- ja Jums ir apsārtums un pūšļi uz ādas;
- ja Jums ir pietūkums vai pūšļi uz mutes gļotādas, uz dzimumorgāniem un/vai acīm.

Ārstēšanas dažu pirmo nedēļu laikā laboratoriskās analīzes var uzrādīt balto asinsķermenīšu (limfocītu) skaita palielināšanos asinīs. Šīs izmaiņas ir paredzētas un var ilgt vairākus mēnešus. Tas parasti nenozīmē, ka Jūsu saslimšana ar asins vēzi pasliktinās. Pirms ārstēšanas ar Zydelig un ārstēšanas laikā ārsts pārbaudīs Jūsu asins ainu, un retos gadījumos var nozīmēt Jums citas zāles. Par analīžu rezultātu nozīmi runājiet ar savu ārstu.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tās nav pētītas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Zydelig

Zydelig nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, ja vien ārsts nav apstiprinājis, ka tas ir droši.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Šī informācija ir ļoti svarīga, jo vairāku zāļu vienlaicīga lietošana var pastiprināt vai pavājināt to iedarbību.

Lietojot Zydelig kopā ar noteiktām zālēm, tās var nedarboties pareizi vai pastiprināt blakusparādības. Sevišķi svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- **alfuzosīnu** – zāles, ko lieto palielinātas prostatas ārstēšanai;
- **dabigatrānu, varfarīnu** – zāles, ko lieto asins šķidrināšanai;

- **amiodaronu, bepridilu, dizopiramīdu, lidokaīnu, hinidīnu** – zāles, ko lieto sirds slimību ārstēšanai;
- **dihidroergotamīnu, ergotamīnu** – zāles, ko lieto migrēnas ārstēšanai;
- **cisaprīdu** – zāles, ko lieto, lai mazinātu noteiktus kuņģa darbības traucējumus;
- **pimozīdu** – zāles, ko lieto neparastu domu vai izjūtu ārstēšanai;
- **midazolāmu, triazolāmu** (lietotus iekšķīgi) lieto miega traucējumu un/vai trauksmes mazināšanai;
- **kvetiapīnu** – zāles, ko lieto šizofrēnijas, bipolāro traucējumu un smagas depresijas ārstēšanai;
- **amlodipīnu, diltiazēmu, felodipīnu, nikardipīnu, nifedipīnu** – zāles, ko lieto augsta asinsspiediena un sirds slimību ārstēšanai;
- **bosentānu** – zāles, ko lieto plaušu hipertensijas ārstēšanai;
- **sildenafilu, tadalafilu** – zāles, ko lieto impotences un plaušu hipertensijas ārstēšanai – tā ir plaušu slimība, kas izpaužas ar apgrūtinātu elpošanu;
- **budezonīdu, flutikazonu** – zāles, ko lieto siena drudža un astmas ārstēšanai, un **salmeterolu**, ko lieto astmas ārstēšanai;
- **rifabuīnu** – zāles, ko lieto bakteriālu infekciju, tai skaitā tuberkulozes, ārstēšanai;
- **itrakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu, vorikonazolu** – zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- **boceprevīru, telaprevīru** – zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanai;
- **karbamazepīnu, S-mefenitoīnu, fenitoīnu** – zāles, ko lieto epilepsijas lēkmju novēršanai;
- **rifampicīnu** – zāles, ko lieto tuberkulozes un citu infekciju profilaksei un ārstēšanai;
- **asinszāli** (*Hypericum perforatum*) – augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai;
- **alfentanilu, fentanilu, metadonu, buprenorfīnu/naloksonu** – zāles, ko lieto sāpju mazināšanai;
- **ciklosporīnu, sirolīmu, takrolīmu** – zāles, ko lieto organisma imūnās atbildes kontrolei pēc transplantācijas;
- **kolhicīnu** – zāles, ko lieto podagras ārstēšanai;
- **trazodonu** – zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- **buspironu, klorazepātu, diazepamū, estazolāmu, flurazepamū, zolpidēmu** – zāles, ko lieto nervu sistēmas traucējumu ārstēšanai;
- **dasatinību, nilotinību, paklitakselu, vinblastīnu, vinkristīnu** – zāles, ko lieto vēža ārstēšanai;
- **iekšķīgi lietojamos vai implantējamos hormonālās kontracepcijas līdzekļus** – lieto, lai izsargātos no grūtniecības;
- **klaritromicīnu, telitromicīnu** – zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- **atorvastatīnu, lovastatīnu, simvastatīnu** – zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai.

Zydelig var nozīmēt HLL ārstēšanai kopā ar citām zālēm. Ļoti svarīgi ir izlasīt arī šīm zālēm pievienotās lietošanas instrukcijas.

Jautājiet ārstam, ja Jums ir kādi jautājumi par kādu no zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- **Zydelig nedrīkst lietot grūtniecības laikā.** Dati par šo zāļu drošumu grūtniecēm nav pieejami.
- **Lietojiet efektīvu kontracepcijas metodi,** lai nepieļautu grūtniecību Zydelig lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās zāļu devas.
- **Zydelig var pavājināt kontracepcijas tablešu un implantējamo hormonālās kontracepcijas līdzekļu darbību.** Zydelig lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās zāļu devas Jums jālieto arī kontracepcijas barjeras metode, piemēram, prezervatīvi vai „spirāle”.
- **Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājusies grūtniecība.**

Zydelig lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Ja pašlaik barojat bērnu ar krūti, pirms ārstēšanas konsultējieties ar ārstu. Nav zināms, vai Zydelig aktīvā viela izdalās cilvēka pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka Zydelig varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Zydelig satur saulrieta dzeltenu FCF (E110)

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija pret saulrieta dzeltenu FCF (E110). Zydelig satur saulrieta dzeltenu FCF, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

3. Kā lietot Zydelig

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ieteicamā deva ir 150 mg iekšķīgi divas reizes dienā. Tomēr noteiktu blakusparādību gadījumā ārsts var samazināt zāļu devu līdz 100 mg divas reizes dienā.

Zydelig var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Norijiet tableti veselu. Nekošļājiet un nesasmalciniet tableti. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir grūtības norīt tabletes.

Ja esat lietojis Zydelig vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat pārsniedzis Zydelig ieteicamo devu, Jums var būt paaugstināts šo zāļu blakusparādību risks (skatīt 4. punktu *Iespējamās blakusparādības*).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko neatliekamās palīdzības punktu, lai saņemtu padomu. Saglabājiet pudeli un šo lietošanas instrukciju, tā Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Zydelig

Uzmanieties, lai netiktu izlaista Zydelig deva. Ja pēc devas izlaišanas pagājušas mazāk kā 6 stundas, nekavējoties lietojiet izlaisto devu. Nākamo devu lietojiet kā parasti. Ja pēc devas izlaišanas pagājušas vairāk kā 6 stundas, nogaidiet un lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Nepārtrauciet Zydelig lietošanu

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja vien ārsts Jums to nav teicis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

PĀRTRAUCIET Zydelig lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem:

- apsārtums un pūšļi uz ādas;
- pietūkums vai pūšļi uz mutes gļotādas, uz dzimumorgāniem un/vai acīm.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības:

(var izpausties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- caureja/resnās zarnas iekaisums;
- izsitumi;
- izmaiņas balto asins šūnu skaitā;
- infekcijas;
- drudzis.

Asins analīzēs var būt redzama:

- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Bieži sastopamas blakusparādības:

(var izpausties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- plaušu iekaisums;
- aknu bojājums.

Asins analīzēs var būt redzama:

- tauku līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zydelig

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zydelig satur

- **Aktīvā viela ir** idelalisibs. Katra apvalkotā tablete satur 100 mg idelalisiba.
- **Citas sastāvdaļas ir**
tabletes kodolā:
mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze (E463), kroskarmelozes nātrijs sāls, nātrijs cietes glikolāts, magnija stearāts.

apvalkā:

polivinilspirts (E1203), makrogols 3350 (E1521), titāna dioksīds (E171), talks (E553B), saulrieta dzeltenais FCF (E110).

Zydelig ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir oranžas, ovālas formas tabletes ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „100” otrā pusē.

Pieejami šādi iepakojumu izmēri: kastīte, kas satur 1 plastmasas pudeli ar 60 apvalkotām tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Zydelig 150 mg apvalkotās tabletes *idelalisib*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zydelig un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zydelig lietošanas
3. Kā lietot Zydelig
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zydelig
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zydelig un kādam nolūkam to lieto

Zydelig ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu idelalisibu. Tās darbojas, bloķējot tā enzīma darbību, kas iesaistīts noteiktu balto asins šūnu, tā saukto limfocītu, vairošanās un izdzīvošanas procesā. Tā kā šis enzīms ir pastiprināti aktivēts noteiktās ļaundabīgās baltās asins šūnās, bloķējot to, Zydelig iznīcina vēža šūnas un samazina to skaitu.

Zydelig var lietot divu dažādu vēžu ārstēšanai.

Hroniska limfoleikoze

Hroniska limfoleikoze (HLL) ir balto asins šūnu paveida, tā saukto B limfocītu, vēzis. Šīs slimības procesā limfocīti sāk vairoties pārāk ātri un to dzīves ilgums pagarinās, līdz ar to asinīs cirkulē pārāk liels to skaits.

HLL gadījumā Zydelig terapiju lieto kopā ar citām zālēm (rituksimabu vai ofatumumabu), pacientiem, kuriem ir noteikti augsta riska faktori vai kuriem novēro vēža atkārtosanos pēc vismaz vienas iepriekšējas terapijas.

Folikulārā limfoma

Folikulārā limfoma (FL) ir balto asins šūnu paveida, tā saukto B limfocītu, vēzis. Folikulārās limfomas procesā B limfocīti sāk vairoties pārāk ātri un to dzīves ilgums pagarinās, līdz ar to pārāk liels to skaits atrodas limfmezglos. FL gadījumā Zydelig lieto monoterapijā pacientiem, kuru vēzim nebija atbildes reakcijas uz ārstēšanu ar divām iepriekšējām vēža terapijām.

2. Kas Jums jāzina pirms Zydelig lietošanas

Nelietojiet Zydelig šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret idelalisibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
→ **Konsultējieties ar ārstu**, ja tas attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zydelig lietošanas konsultējieties ar ārstu. Pastāstiet ārstam:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir citi veselības traucējumi vai slimības (īpaši infekcija vai drudzis).

Pacientiem, kuri lietoja Zydelig, novērotas nopietnas un letālas infekcijas. Zydelig lietošanas laikā Jums būs jālieto papildu zāles, kuras nozīmēs ārsts, lai novērstu vienu infekcijas paveidu. Ārsts uzraudzīs Jūs, lai noteiktu, vai Jums nav radusies infekcija. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Zydelig lietošanas laikā esat saslimis (īpaši, ja Jums ir drudzis, klepus vai apgrūtināta elpošana).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūs vai kāds cits pamana, ka Jums ir parādījušies atmiņas zudumi, grūtības domāt, staigāt vai sācies redzes zudums – šie var būt simptomi ļoti reti, bet nopietnai galvas smadzeņu infekcijai, kas var būt letāla (progresējošā multifokālā leikoencefalopātija vai PML).

Pirms Zydelig lietošanas un tā lietošanas laikā **Jums būs nepieciešams regulāri veikt asins analīzes.** Tas nepieciešams, lai pārlicinātos, ka Jums nav radusies infekcija, ka Jūsu aknas darbojas pareizi un Jūsu asins analīžu rezultāti ir normas robežās. Ja nepieciešams, ārsts var izlemt uz laiku pārtraukt ārstēšanu, lai pēc tam atkal atsāktu ārstēšanu, lietojot to pašu vai mazāku devu. Ārsts var arī izlemt izbeigt ārstēšanu ar Zydelig.

Zydelig var izraisīt smagu caureju. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja radušās pirmās caurejas pazīmes.

Zydelig var izraisīt plaušu iekaisumu. Nekavējoties pastāstiet ārstam:

- ja Jums parādās klepus vai tas pastiprinās;
- ja Jums ir elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana.

Ziņots par nopietniem stāvokļiem ar pūšļu veidošanos uz ādas dažiem cilvēkiem, kuri saņēma Zydelig vienlaicīgi ar citām zālēm, kas izraisa šos potenciāli dzīvībai bīstamos stāvokļus. Pūšļi var veidoties arī uz mutes gļotādas, dzimumorgāniem un/vai acīm. Ādas lobīšanās var izraisīt nopietnu infekciju. Nekavējoties pastāstiet ārstam:

- ja Jums ir apsārtums un pūšļi uz ādas;
- ja Jums ir pietūkums vai pūšļi uz mutes gļotādas, uz dzimumorgāniem un/vai acīm.

Ārstēšanas dažu pirmo nedēļu laikā laboratoriskās analīzes var uzrādīt balto asinsķermenīšu (limfocītu) skaitu palielināšanos asinīs. Šīs izmaiņas ir paredzētas un var ilgt vairākus mēnešus. Tas parasti nenozīmē, ka Jūsu saslimšana ar asins vēzi pasliktinās. Pirms ārstēšanas ar Zydelig un ārstēšanas laikā ārsts pārbaudīs Jūsu asins ainu, un retos gadījumos var nozīmēt Jums citas zāles. Par analīžu rezultātu nozīmi runājiet ar savu ārstu.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tās nav pētītas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Zydelig

Zydelig nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, ja vien ārsts nav apstiprinājis, ka tas ir droši.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Šī informācija ir ļoti svarīga, jo vairāku zāļu vienlaicīga lietošana var pastiprināt vai pavājināt to iedarbību.

Lietojot Zydelig kopā ar noteiktām zālēm, tās var nedarboties pareizi vai pastiprināt blakusparādības. Sevišķi svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- **alfuzosīnu** – zāles, ko lieto palielinātas prostatas ārstēšanai;
- **dabigatrānu, varfarīnu** – zāles, ko lieto asins šķīdināšanai;

- **amiodaronu, bepridilu, dizopiramīdu, lidokaīnu, hinidīnu** – zāles, ko lieto sirds slimību ārstēšanai;
- **dihidroergotamīnu, ergotamīnu** – zāles, ko lieto migrēnas ārstēšanai;
- **cisaprīdu** – zāles, ko lieto, lai mazinātu noteiktus kuņģa darbības traucējumus;
- **pimozīdu** – zāles, ko lieto neparastu domu vai izjūtu ārstēšanai;
- **midazolāmu, triazolāmu** (lietotus iekšķīgi) lieto miega traucējumu un/vai trauksmes mazināšanai;
- **kvetiapīnu** – zāles, ko lieto šizofrēnijas, bipolāro traucējumu un smagas depresijas ārstēšanai;
- **amlodipīnu, diltiazēmu, felodipīnu, nikardipīnu, nifedipīnu** – zāles, ko lieto augsta asinsspiediena un sirds slimību ārstēšanai;
- **bosentānu** – zāles, ko lieto plaušu hipertensijas ārstēšanai;
- **sildenafilu, tadalafilu** – zāles, ko lieto impotences un plaušu hipertensijas ārstēšanai – tā ir plaušu slimība, kas izpaužas ar apgrūtinātu elpošanu;
- **budezonīdu, flutikazonu** – zāles, ko lieto siena drudža un astmas ārstēšanai, un **salmeterolu**, ko lieto astmas ārstēšanai;
- **rifabuīnu** – zāles, ko lieto bakteriālu infekciju, tai skaitā tuberkulozes, ārstēšanai;
- **itrakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu, vorikonazolu** – zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- **boceprevīru, telaprevīru** – zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanai;
- **karbamazepīnu, S-mefenitoīnu, fenitoīnu** – zāles, ko lieto epilepsijas lēkmju novēršanai;
- **rifampicīnu** – zāles, ko lieto tuberkulozes un citu infekciju profilaksei un ārstēšanai;
- **asinszāli** (*Hypericum perforatum*) – augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai;
- **alfentanilu, fentanilu, metadonu, buprenorfīnu/naloksonu** – zāles, ko lieto sāpju mazināšanai;
- **ciklosporīnu, sirolīmu, takrolīmu** – zāles, ko lieto organisma imūnās atbildes kontrolei pēc transplantācijas;
- **kolhicīnu** – zāles, ko lieto podagras ārstēšanai;
- **trazodonu** – zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- **buspironu, klorazepātu, diazepāmu, estazolāmu, flurazepāmu, zolpidēmu** – zāles, ko lieto nervu sistēmas traucējumu ārstēšanai;
- **dasatinību, nilotinību, paklitakselu, vinblastīnu, vinkristīnu** – zāles, ko lieto vēža ārstēšanai;
- **iekšķīgi lietojamos vai implantējamus hormonālās kontracepcijas līdzekļus** – lieto, lai izsargātos no grūtniecības;
- **klaritromicīnu, telitromicīnu** – zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- **atorvastatīnu, lovastatīnu, simvastatīnu** – zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai.

Zydelig var nozīmēt HLL ārstēšanai kopā ar citām zālēm. Ļoti svarīgi ir izlasīt arī šīm zālēm pievienotās lietošanas instrukcijas.

Jautājiet ārstam, ja Jums ir kādi jautājumi par kādu no zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- **Zydelig nedrīkst lietot grūtniecības laikā.** Dati par šo zāļu drošumu grūtniecēm nav pieejami.
- **Lietojiet efektīvu kontracepcijas metodi,** lai nepieļautu grūtniecību Zydelig lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās zāļu devas.
- **Zydelig var pavājināt kontracepcijas tablešu un implantējamo hormonālās kontracepcijas līdzekļu darbību.** Zydelig lietošanas laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās zāļu devas Jums jālieto arī kontracepcijas barjeras metode, piemēram, prezervatīvi vai „spirāle”.
- **Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājusies grūtniecība.**

Zydelig lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Ja pašlaik barojat bērnu ar krūti, pirms ārstēšanas konsultējieties ar ārstu. Nav zināms, vai Zydelig aktīvā viela izdalās cilvēka pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka Zydelig varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Zydelig

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ieteicamā deva ir 150 mg iekšķīgi divas reizes dienā. Tomēr noteiktu blakusparādību gadījumā ārsts var samazināt zāļu devu līdz 100 mg divas reizes dienā.

Zydelig var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Norijiet tableti veselu. Nekošļājiet un nesasmalciniet tableti. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir grūtības norīt tabletes.

Ja esat lietojis Zydelig vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat pārsniedzis Zydelig ieteicamo devu, Jums var būt paaugstināts šo zāļu blakusparādību risks (skatīt 4. punktu *Iespējamās blakusparādības*).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko neatliekamās palīdzības punktu, lai saņemtu padomu. Saglabājiet pudeli un šo lietošanas instrukciju, tā Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Zydelig

Uzmanieties, lai netiktu izlaista Zydelig deva. Ja pēc devas izlaišanas pagājušas mazāk kā 6 stundas, nekavējoties lietojiet izlaisto devu. Nākamo devu lietojiet kā parasti. Ja pēc devas izlaišanas pagājušas vairāk kā 6 stundas, nogaidiet un lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Nepārtrauciet Zydelig lietošanu

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja vien ārsts Jums to nav teicis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

PĀRTRAUCIET Zydelig lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem:

- apsārtums un pūšļi uz ādas;
- pietūkums vai pūšļi uz mutes gļotādas, uz dzimumorgāniem un/vai acīm.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības:

(var izpausties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- caureja/resnās zarnas iekaisums;
- izsitumi;
- izmaiņas balto asins šūnu skaitā;
- infekcijas;
- drudzis.

Asins analīzēs var būt redzama:

- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Bieži sastopamas blakusparādības:

(var izpausties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- plaušu iekaisums;
- aknu bojājums.

Asins analīzēs var būt redzama:

- tauku līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zydelig

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zydelig satur

- **Aktīvā viela ir** idelalisibs. Katra apvalkotā tablete satur 150 mg idelalisiba.
- **Citas sastāvdaļas ir**
tabletes kodolā:
mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze (E463), kroskarmelozes nātrijs sāls, nātrijs cietes glikolāts, magnija stearāts.

apvalkā:
polivinilspirts (E1203), makrogols 3350 (E1521), titāna dioksīds (E171), talks (E553B), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Zydelig ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir sārtas, ovālas formas tabletes ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „150” otrā pusē.

Pieejami šādi iepakojumu izmēri: kastīte, kas satur 1 plastmasas pudeli ar 60 apvalkotām tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.