

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

normas augšējo robežu [NAR]). Tiklīdz vērtības samazinās līdz 1. smaguma pakāpei vai zemākam līmenim ($AlAT/AsAT \leq 3$ 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 pilnīgi 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 leukocītu skaits (*absolute neutrophil count*, ANC) ir mazāks par $500/\text{mm}^3$. ANC ir jākontrolē vismaz vienu 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 no 1 000 līdz $< 1 500/\text{mm}^3$	ANC no 500 līdz $< 1 000/\text{mm}^3$	ANC $< 500/\text{mm}^3$
Nemainīt Zydelig devu	Nemainīt Zydelig devu. Kontrolēt ANC vismaz vienu reizi nedēļā	Pārtraukt Zydelig lietošanu. Kontrolēt ANC vismaz vienu 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 īdelalīsi, novērotas nopietnas un letālas infekcijas, ieskaitot oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *Pneumocystis jirovecii* pneimoniya (PJP) un citomegalovīrusu (CMV) infekcija. Tāpēc visu īdelalīsi terapijas laiku un 2 – 6 mēnešu periodā pēc terapijas pārtraukšanas visiem pacientiem ir jāsaņem PJP profilakse. Profilakses ilgumam pēc terapijas jāpamatojas uz klīnisko novērtējumu un jāņem vērā 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 īdelalīsi 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 īdelalīsi lietošanas pārtraukšana līdz infekcijas izārstēšanai. Ja tiek izlemts, ka īdelalīsi lietošanas atsākšanas ieguvumi atsver iespējamus riskus, jāapsver profilaktiskas (*pre-emptive*) CMV terapijas uzsākšana.

Pēc īdelalīsi lietošanas iepriekšēju vai vienlaicīgu imūnsupresīvo terapiju ietvaros, kas saistītas ar progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) attīstību, ziņots par PML gadījumiem. Ārstiem diferencāldiagnostikā jāapsver PML pacientiem, kuriem parādījušies jauni neiroloģiski, kognitīvi vai ar uzvedību saistīti simptomi vai arī šādi simptomi pasliktinājušies. Ja pastāv aizdomas par PML, jāveic atbilstoša diagnostiska 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 (CSŠ) un atkārtotas neiroloģiskas izmeklēšanas.

Neitropēnija

Pacientiem, kuri ārstēti ar īdelalīsi, 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 vienu reizi nedēļā pacientiem, kuriem ANC ir mazāks par $1\ 000/\text{mm}^3$, jākontrolē asins aina (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, 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 (≤ 3 x 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 iekaisīgu zarnu 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 pilnīgi jāpārtrauc.

Smagas ādas reakcijas

Ir bijuši Stīvensa-Džonsona sindroma (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksiskās epidermas nekrolīzes (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) un zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) gadījumi, lietojot idelalisibu. Ziņots par SJS un TEN gadījumiem ar letāliem iznākumiem, ja idelalisibu lietoja vienlaicīgi ar citām zālēm, kuru lietošana var izraisīt minētos sindromus. Ja pastāv aizdomas par SJS, TEN vai DRESS, idelalisiba lietošana jāpārtrauc un pacients atbilstoši jānovērtē un jāārstē. Ja SJS, TEN vai DRESS diagnoze tiek apstiprināta, idelalisiba lietošana ir jāpārtrauc pavisam.

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.

Palīgvielas

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Idelalisiba metabolismu 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 (paaugstināšanās 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, lidokaīns	↑ koncentrāciju serumā	Ieteicama klīniskā kontrole
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	Jākontrolē pretepilepsijas līdzekļa koncentrācija
ANTIDEPRESANTI		
Trazodons	↑ koncentrāciju serumā	Ieteicams rūpīgi titrēt antidepresanta devu un kontrolēt atbildes reakciju uz antidepresanta lietošanu

Zāles	Paredzamā idelalisiba ietekme uz zāļu koncentrāciju	Klīniskie ieteikumi, lietojot vienlaicīgi ar idelalisibu
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		
Pretsēnišu līdzekļi		
Ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols	↑ koncentrāciju serumā	Ieteicama klīniskā kontrole
Pretmikobaktēriju līdzekļi		
Rifabutinā	↑ koncentrāciju serumā	Ieteicama pastiprināta ar rifabutinā saistīto nevēlamo blakusparādību, tai skaitā neitropēnijas un uveīta, kontrole
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 (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 kontrole
ANTIPSIHOTISKIE/NEIROLEPTISKIE LĪDZEKĻI		
Kvetiapīns, pimozīds	↑ koncentrāciju serumā	Idelalisibu un kvetiapīnu vai pimozīdu nedrīkst lietot vienlaicīgi. Jāapsver alternatīvu zāļu, piemēram, olanzapīna lietošana
ENDOTELĪNA RECEPTORU ANTAGONISTI		
Bosentāns	↑ koncentrāciju serumā	Jāievēro piesardzība un rūpīgi jākontrolē, vai pacientiem neveidojas ar bosentānu saistīta toksicitāte
MELNO RUDZU GRAUDU ALKALOĪDI		
Ergotamīns, dihidroergotamīns	↑ koncentrāciju serumā	Idelalisibu un ergotamīnu vai dihidroergotamīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi
KUNĢA-ZARNU TRAKTA MOTORIKU VEICINOŠI LĪDZEKĻI		
Cisapīds	↑ koncentrāciju serumā	Idelalisibu un cisapīdu nedrīkst lietot vienlaicīgi

Zāles	Paredzamā idelalisiba ietekme uz zāļu koncentrāciju	Klīniskie ieteikumi, lietojot vienlaicīgi ar idelalisibu
GLIKOKORTIKOĪDI		
Inhalējami/intranazāli lietojamie kortikosteroīdi: budezonīds, flutikazons	↑ koncentrāciju serumā	Ieteicama klīniskā kontrole.
Iekšķīgi lietojams budezonīds	↑ koncentrāciju serumā	Ieteicama klīniskā kontrole – 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 kontrole, 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 kontrole
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.
Tadalafilis	↑ koncentrāciju serumā	Lietojot vienlaicīgi tadalafilu un idelalisibu, jāievēro piesardzība, tai skaitā jāapsver devas samazināšana.
Sildenafilis, tadalafilis	↑ 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, diazepam, 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.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Pamatojoties uz atradni dzīvniekiem, idelalisibs var kaitēt 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

Zydelīg 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 536 indivīdiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem, ieskaitot 400 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 personām ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības, 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	ļoti 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

Blakusparādība	Visas smaguma pakāpes	≥ 3. smaguma pakāpe
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		
Izsitumi***	ļoti bieži	bieži
Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze****	reti	reti
Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)****	nav zināmi	nav zināmi
<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 šādus ieteicamos terminus: ģeneralizēts eksfoliatīvs dermatīts, zāļu izraisītas ādas reakcijas, izsitumi, eritematozi izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, makulāri izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi, niezoši izsitumi, pustulāri izsitumi, pūslīšveida (vezikulāri) izsitumi, papula, ādas perēkļveida izsitumi un eksfoliatīvi izsitumi.

**** **Novērota pēcreģistrācijas perioda datos.**

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Idelalisiba klīniskajos pētījumos kopumā lielāku infekciju biežumu, 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 2,1% indivīdu. Pētījumos 312-0116/0117 un 312-0119 izsitumi (ziņots par ģeneralizētu eksfoliatīvu dermatītu, zāļu izraisītām ādas reakcijām, izsitumiem, eritematoziem izsitumiem, ģeneralizētiem izsitumiem, makulāriem izsitumiem, makulopapuloziem izsitumiem, papuloziem izsitumiem, niezošiem izsitumiem, pustulāriem izsitumiem, pūslīšveida (vezikulāriem) izsitumiem, papulu un ādas perēkļveida izsitumiem) radās 31,1% indivīdu, kuri saņēma idelalisibu + anti-CD20 monoklonālu antivielu (rituksimabu vai ofatumumabu), un 8,2% indivīdu, kuri saņēma tikai anti-CD20 monoklonālu antivielu (rituksimabu vai ofatumumabu). 5,7% indivīdu, kuri saņēma idelalisibu + anti-CD20 monoklonālu antivielu (rituksimabu vai ofatumumabu), un 1,5%, 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 steroidiem, difenhidramīnu), un, smagos gadījumos – pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas (skatīt 5.3. apakšpunktu, fototoksicitāte).

Smagas ādas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Novēroja SJS, TEN un DRESS, ja idelalisibu lietoja vienlaicīgi ar citām zālēm, kuru lietošana var izraisīt minētos sindromus (bendamustīns, rituksimabs, allopurinols, amoksicilīns un sulfametoksazols/trimetoprims). 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 ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.**

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: **L01EM01**

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 limfoidajos 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 limfoidajos audos un kaulu smadzenēs.

Klīniskajos pētījumos nav iegūts rezistences mehānisma pret idelalisiba terapiju attīstības skaidrojums. 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, $\geq 50\%$ palielināšanās no sākuma stāvokļa un virs absolūtā limfocītu skaita 5000/ μl). 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 limfoleikozes 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/m² ķermeņa virsmas laukuma [KVL], nākamajosursos deva bija 500 mg/m² KVL) kombinācijā ar iekšķīgi lietojamu placebo divas reizes dienā vai 150 mg idelalisiba divas reizes dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Vecuma mediāna bija 71 gads (diapazonā no 47 līdz 92), un 78,2% indivīdu 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. Laika mediāna no HLL diagnosticēšanas līdz randomizācijai bija 8,5 gadi. Indivīdu Kumulatīvās slimības novērtējuma skalas (*Cumulative Illness Rating Scale – CIRS*) punktu skaita mediāna bija 8. Iepriekšējo terapijas kursu skaita mediāna 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 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, kuriem 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 īpatsvars, kuri sasniegta 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 Česona (*Cheson*) (2012) publikāciju.

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

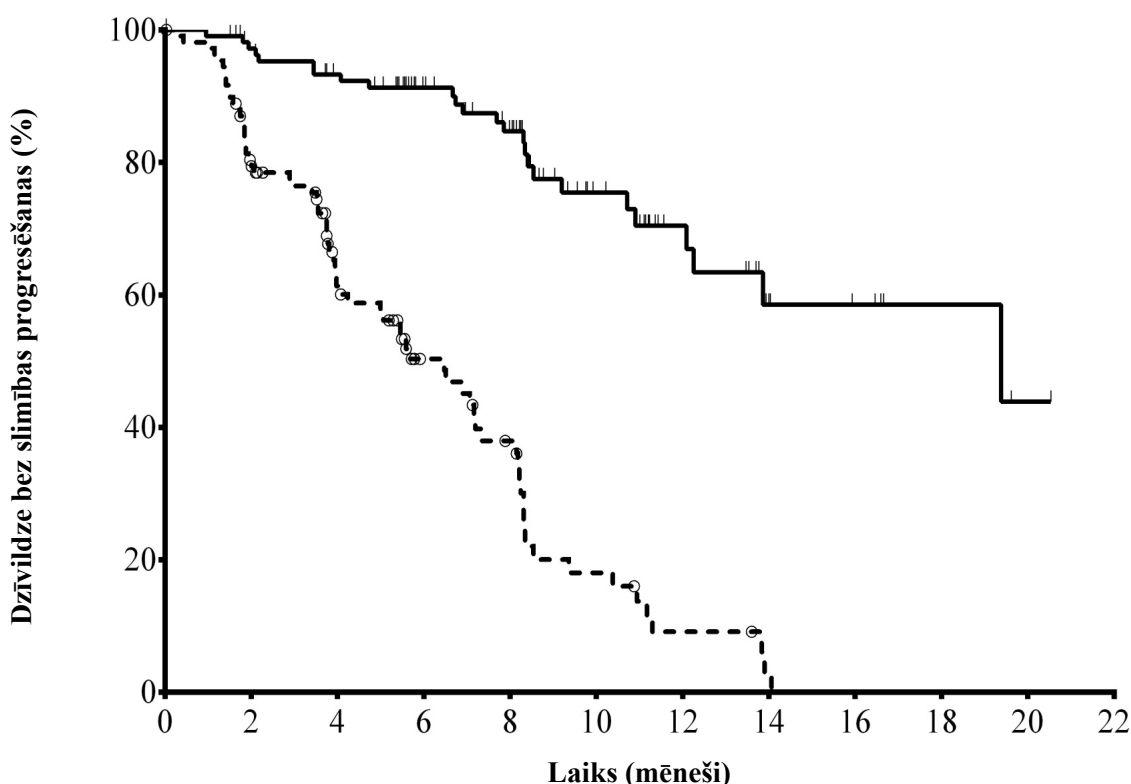
^ Kopējās dzīvildzes (*overall survival* – OS) analizē tika iekļauti dati par indivīdiem, kas pētījumā 312-0116 lietoja placebo + R un vēlāk pētījuma pagarinājumā – idelalisibu, pamatojoties uz plānoto ārstēto indivīdu skaita (*intent-to-treat*) analīzi.

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

	Idelalisibs + R	Placebo + R
17p delecija/TP53 mutācija	N = 46	N = 49
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 pētījumā 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 vienu 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, iesaistot 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 idelalisiba + ofatumumaba grupā vai 2 000 mg devā tikai ofatumumaba grupā, vienu reizi nedēļā 7 devas un tad ik pēc katrām 4 nedēļām 4 devas. Idelalisibu lietoja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Vecuma mediāna bija 68 gadi (diapazonā no 61 līdz 74), un 64,0% indivīdu 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. Laiks kopš diagnozes mediānas bija 7,7 gadi. Indivīdu CIRS punktu skaita mediāna bija 4. Iepriekšējo terapijas kursu skaita mediāna 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 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, kuriem 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 īpatsvars, kuri sasniedza pilnīgu atbildes reakciju (*complete response* – CR) vai daļēju atbildes reakciju (*partial response* – PR) un saglabāja šo atbildes reakciju vismaz 8 nedēļas.

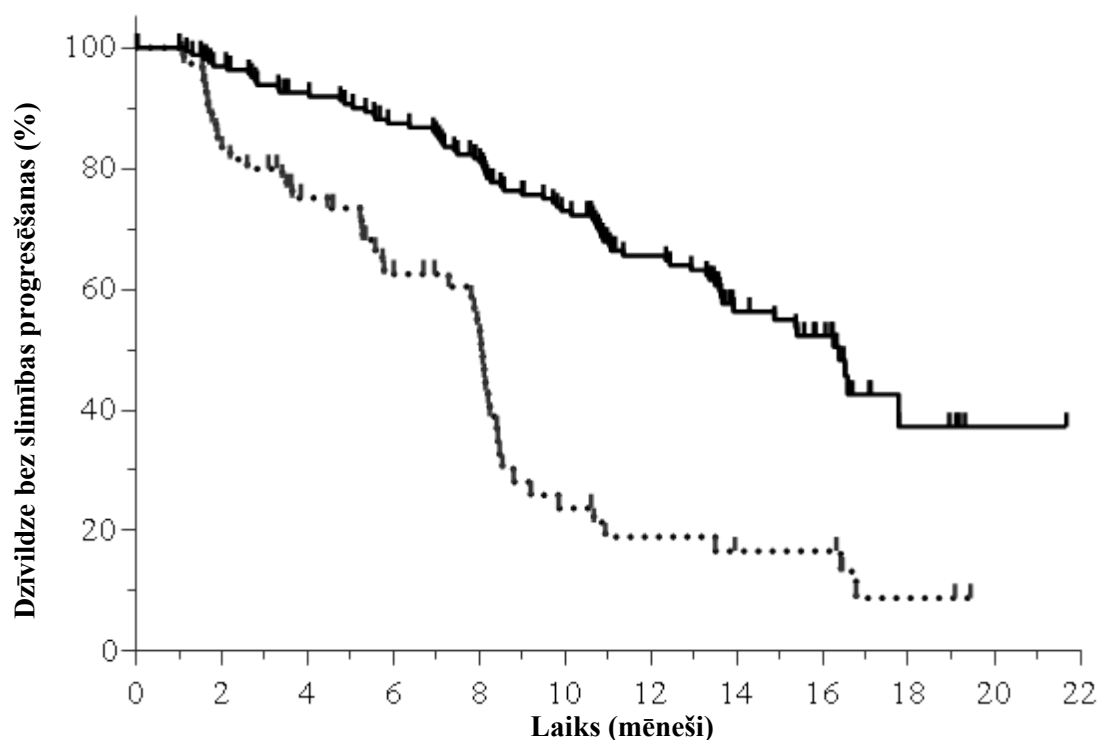
** LNR definēta kā indivīdu īpatsvars, kuriem vadošo bojājumu lielāko perpendikulāro diametru reizinājuma summa samazinājās par ≥ 50%. Šajā analīzē iekļāva tikai tos indivīdus, kuriem bija vērtējums sākuma stāvoklī un ≥ 1 izmantojams vērtējums pēc sākuma stāvokļa.

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

	Idelalisibs + O	Ofatumumabs
17p delēcija/TP53 mutācija	N = 70	N = 33
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 pētījumā 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, vecuma mediāna 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, definēts kā indivīdu īpatsvars 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. Efektivitātes kopsavilkums pētījumā 101-09 (NUK novērtējums)

Raksturojums	Kopumā iNHL grupā (N=125) n (%)	FL apakšgrupā (N=72) n (%)
ORR*	72 (57,6%)	40 (55,6%)
95% TI	48,4 – 66,4	43,4 – 67,3
Atbildes reakcijas kategorija*†		
CR	13 (10,4%)	12 (16,7%)
PR	58 (46,4%)	28 (38,9%)
DOR (mēneši) mediāna (95% TI)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
PFS (mēneši) mediāna (95% TI)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
OS (mēneši) mediāna (95% TI)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NS)

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

NS: nav sasniegta

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

† Kopumā iNHL grupā 1 indivīdam (0,6%) ar WM bija labākā vispārējā MR.

DOR mediāna visiem indivīdiem bija 12,5 mēneši (12,5 mēneši MLL indivīdiem, 11,8 mēneši FL indivīdiem, 20,4 mēneši LPL/WM indivīdiem un 18,4 mēneši MZL indivīdiem). No 122 indivīdiem ar izmērāmiem limfmezgliem sākuma stāvoklī un periodā pēc sākuma stāvokļa 71 indivīdiem (58,2%) konstatēja vadošo bojājumu diametru reizinājuma summas (*sum of products diameters* – SPD) samazināšanos par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. No 53 indivīdiem, kuriem nenovēroja atbildes reakciju, 41 (32,8%) bija stabila slimības gaita, 10 (8,0%) bija progresējoša slimība un 2 indivīdi (1,6%) nebija izvērtējami. OS mediāna, ietverot ilgstošu visu 125 indivīdu novērošanu, bija 48,6 mēneši. OS mediāna, ieskaitot ilgtermiņa novērošanu visiem FL indivīdiem, bija 61,2 mēneši.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus idelalisibam visās pediatrikās populācijās 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 izkļiedes 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 šķīstamais idelalisiba klīrenss 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 mutagēneses (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 neliela, ar devu saistīta audzēju sastopamības palielināšanās aizkuņģa dziedzera Langerhansa saliņu šūnās, ja iedarbība bija līdz 0,4 reizēm lielāka, nekā iedarbība cilvēkiem, lietojot ieteicamo devu; žurku mātītēm 0,62 reizes lielākas iedarbības gadījumā līdzīgu atradi nenovēroja.

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 embrija 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 idelalisību bija nepārlicinoši *in vitro* analīzē 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
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 30. aprīlī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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 iespiestu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „150” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zydelig ir paredzēts lietošanai kombinācijā ar rituksimabu pieaugušiem pacientiem ar hronisku limfocitāri limfocitāri (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 deva ir 150 mg idelalisiba 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 pilnīgi 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 jākontrolē vismaz vienu 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 no 1 000 līdz < 1 500/mm ³	ANC no 500 līdz < 1 000/mm ³	ANC < 500/mm ³
Nemainīt Zydelig devu.	Nemainīt Zydelig devu. Kontrolēt ANC vismaz vienu reizi nedēļā.	Pārtraukt Zydelig lietošanu. Kontrolēt ANC vismaz vienu 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. Pacienti 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 īdelalīsim, novērotas nopietnas un letālas infekcijas, ieskaitot oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija (PJP) un citomegalovīrusu (CMV) infekcija. Tāpēc visu īdelalīsim terapijas laiku un 2 – 6 mēnešu periodā pēc terapijas pārtraukšanas visiem pacientiem ir jāsaņem PJP profilakse. Profilakses ilgumam pēc terapijas jāpamatojas uz klīnisko novērtējumu un jāņem vērā 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. Pacienti ir jānorāda nekavējoties ziņot par jauniem elpošanas traucējumu simptomiem.

Pacientiem ar pozitīvu CMV seroloģiju īdelalīsim 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 īdelalīsim lietošanas pārtraukšana līdz infekcijas izārstēšanai. Ja tiek izlemts, ka īdelalīsim lietošanas atsākšanas ieguvumi atsver iespējamus riskus, jāapsver profilaktiskas (*pre-emptive*) CMV terapijas uzsākšana.

Pēc īdelalīsim lietošanas iepriekšēju vai vienlaicīgu imūnsupresīvo terapiju ietvaros, kas saistītas ar progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) attīstību, ziņots par PML gadījumiem. Ārstiem diferenciāldiagnostikā jāapsver PML pacientiem, kuriem parādījušies jauni neiroloģiski, kognitīvi vai ar uzvedību saistīti simptomi vai arī šādi simptomi pasliktinājušies. Ja pastāv aizdomas par PML, jāveic atbilstoša diagnostiska 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 (CSŠ) un atkārtotas neiroloģiskas izmeklēšanas.

Neitropēnija

Pacientiem, kuri ārstēti ar īdelalīsim, novērota ārstēšanas izraisīta 3. vai 4. smaguma pakāpes neitropēnija, ieskaitot febrilo neitropēniju. Visiem pacientiem vismaz ik pēc 2 nedēļām pirmo 6 mēnešu ārstēšanas ar īdelalīsim laikā, un vismaz vienu reizi nedēļā pacientiem, kuriem ANC ir mazāks par 1 000/mm³, jākontrolē asins aina (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, 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 iekaisīgu zarnu 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 pilnīgi jāpārtrauc.

Smagas ādas reakcijas

Ir bijuši Stīvensa-Džonsona sindroma (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksiskās epidermas nekrolīzes (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) un zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) gadījumi, lietojot idelalisibu. Ziņots par SJS un TEN gadījumiem ar letāliem iznākumiem, ja idelalisibu lietoja vienlaicīgi ar citām zālēm, kuru lietošana var izraisīt minētos sindromus. Ja pastāv aizdomas par SJS, TEN vai DRESS, idelalisiba lietošana jāpārtrauc un pacients atbilstoši jānovērtē un jāārstē. Ja SJS, TEN vai DRESS diagnoze tiek apstiprināta, idelalisiba lietošana ir jāpārtrauc pavisam.

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., alfuosīna, 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 metabolismu 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 (paaugstināšanās 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, lidokaīns	↑ koncentrāciju serumā	Ieteicama klīniskā kontrole
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	Jākontrolē pretepilepsijas līdzekļa koncentrācija
ANTIDEPRESANTI		
Trazodons	↑ koncentrāciju serumā	Ieteicams rūpīgi titrēt antidepresanta devu un kontrolēt 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

Zāles	Paredzamā idelalisiba ietekme uz zāļu koncentrāciju	Klīniskie ieteikumi, lietojot vienlaicīgi ar idelalisibu
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Pretsēnīšu līdzekļi		
Ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols	↑ koncentrāciju serumā	Ieteicama klīniskā kontrole
Pretmikobaktēriju līdzekļi		
Rifabutinā	↑ koncentrāciju serumā	Ieteicama pastiprināta ar rifabutinā saistīto nevēlamo blakusparādību, tai skaitā neitropēnijas un uveīta, kontrole
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 (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 kontrole
ANTIPSIHOTISKIE/NEIROLEPTISKIE LĪDZEKĻI		
Kvetiapīns, pimozīds	↑ koncentrāciju serumā	Idelalisibu un kvetiapīnu vai pimozīdu nedrīkst lietot vienlaicīgi. Jāapsver alternatīvu zāļu, piemēram, olanzapīna lietošana
ENDOTELĪNA RECEPTORU ANTAGONISTI		
Bosentāns	↑ koncentrāciju serumā	Jāievēro piesardzība un rūpīgi jākontrolē, 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 lietojami kortikosteroīdi: budezonīds, flutikazons	↑ koncentrāciju serumā	Ieteicama klīniskā kontrole.
Iekšķīgi lietojams budezonīds	↑ koncentrāciju serumā	Ieteicama klīniskā kontrole – vai nepastiprinās kortikosteroīdu iedarbības pazīmes/simptomi

Zāles	Paredzamā idelalisiba ietekme uz zāļu koncentrāciju	Klīniskie ieteikumi, lietojot vienlaicīgi ar idelalisibu
HMG CO-A REDUKTĀZES INHIBITORI		
Lovastatīns, simvastatīns	↑ koncentrāciju serumā	Idelalisibu un lovastatīnu vai simvastatīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi.
Atorvastatīns	↑ koncentrāciju serumā	Ieteicama klīniskā kontrole, kā arī var apsvērt mazākas atorvastatīna sākuma devas lietošanu. Vai arī var apsvērt nomaiņu ar pravastatīnu, rosuvastatīnu vai pitavastatīnu
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns, sirolīms, takrolīms	↑ koncentrāciju serumā	Ieteicama terapeitiska kontrole
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. Erektīlās disfunkcijas gadījumā:
Sildenafilis, tadalafils	↑ koncentrāciju serumā	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.

Pediatrikā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Pamatojoties uz atradni dzīvniekiem, idelalisibs var kaitēt 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 536 indivīdiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem, ieskaitot 400 indivīdus, kuri saņēma idelalisibu (jebkurā devā) monoterapijas veidā, un 136 pacientus, 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 personām ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības, 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	ļoti 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
Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)****	nav zināmi	nav zināmi
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>		
Drudzis	ļoti bieži	bieži

Blakusparādība	Visas smaguma pakāpes	≥ 3. smaguma pakāpe
<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 šādus ieteicamos terminus: ģeneralizēts ekfoliatīvs dermatīts, zāļu izraisītas ādas reakcijas, izsitumi, eritematozi izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, makulāri izsitumi, makulopapulozi izsitumi, papulozi izsitumi, niezoši izsitumi, pustulāri izsitumi, pūslīšveida (vezikulāri) izsitumi, papula, ādas perēkļveida izsitumi un ekfoliatīvi izsitumi.

**** Novērota pēcreģistrācijas perioda datos.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Idelalisiba klīniskajos pētījumos kopumā lielāku infekciju biežumu, 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 2,1% indivīdu. Pētījumos 312-0116/0117 un 312-0119 izsitumi (ziņots par ģeneralizētu ekfoliatīvu dermatītu, zāļu izraisītām ādas reakcijām, izsitumiem, eritematoziem izsitumiem, ģeneralizētiem izsitumiem, makulāriem izsitumiem, makulopapuloziem izsitumiem, papuloziem izsitumiem, niezošiem izsitumiem, pustulāriem izsitumiem, pūslīšveida (vezikulāriem) izsitumiem, papulu un ādas perēkļveida izsitumiem) radās 31,1% indivīdu, kuri saņēma idelalisibu + anti-CD20 monoklonālu antivielu (rituksimabu vai ofatumumabu), un 8,2% indivīdu, kuri saņēma tikai anti-CD20 monoklonālu antivielu (rituksimabu vai ofatumumabu). 5,7% indivīdu, kuri saņēma idelalisibu + anti-CD20 monoklonālu antivielu (rituksimabu vai ofatumumabu), un 1,5%, 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).

Smagas ādas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Novēroja SJS, TEN un DRESS, ja idelalisibu lietoja vienlaicīgi ar citām zālēm, kuru lietošana var izraisīt minētos sindromus (bendamustīns, rituksimabs, allopurinols, amoksicilīns un sulfametoksazols/trimetoprims). 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 ieguvuma/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: **L01EM01**

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 adenoīna-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 iegūts rezistences mehānisma pret idelalisiba terapiju attīstības skaidrojums. Papildu izpēti 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 veselās 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, $\geq 50\%$ palielināšanās 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 limfoleikozes 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.

Vecuma mediāna bija 71 gads (diapazonā no 47 līdz 92), un 78,2% indivīdu 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. Laika mediāna no HLL diagnosticēšanas līdz randomizācijai bija 8,5 gadi. Indivīdu Kumulatīvās slimības novērtējuma skalas (*Cumulative Illness Rating Scale – CIRS*) punktu skaita mediāna bija 8. Iepriekšējo terapijas kursu skaita mediāna 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 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, kuriem 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 īpatsvars, kuri sasniegta 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 Česona (*Cheson*) (2012) publikāciju.

** LNR definēta kā indivīdu īpatsvars, kuriem 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.

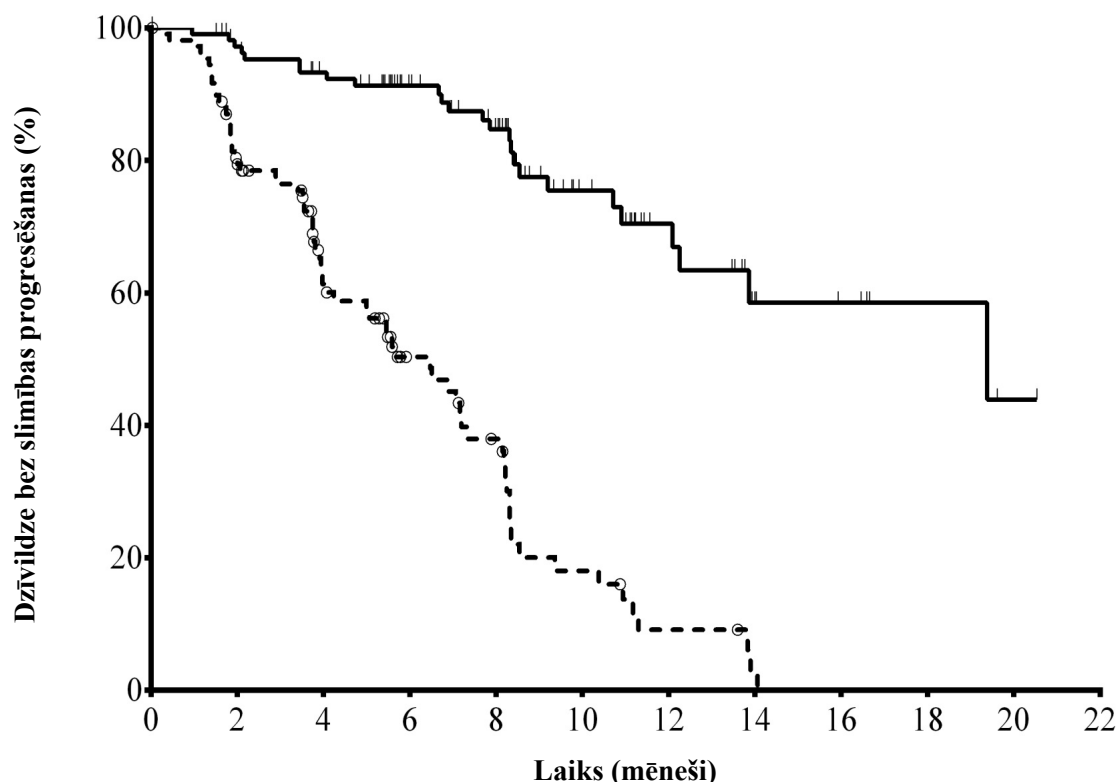
[^] Kopējās dzīvildzes (*overall survival – OS*) analīzē tika iekļauti dati par indivīdiem, kas pētījumā 312-0116 lietoja placebo + R un vēlāk pētījuma pagarinājumā – idelalisibu, pamatojoties uz plānoto ārstēto indivīdu skaita (*intent-to-treat*) analīzi.

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

	Idelalisibs + R	Placebo + R
17p delēcija/TP53 mutācija	N = 46	N = 49
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 pētījumā 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 vienu 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, iesaistot 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, vienu reizi nedēļā 7 devas un tad ik pēc katrām 4 nedēļām 4 devas. Idelalisibu lietoja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Vecuma mediāna bija 68 gadi (diapazonā no 61 līdz 74), un 64,0% indivīdu 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. Laiks kopš diagnozes mediānas bija 7,7 gadi. Indivīdu CIRS punktu skaita mediāna bija 4. Iepriekšējo terapijas kursu skaita mediāna 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 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, kuri 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 īpatsvars, kuri sasniedza pilnīgu atbildes reakciju (*complete response* – CR) vai daļēju atbildes reakciju (*partial response* – PR) un saglabāja šo atbildes reakciju vismaz 8 nedēļas.

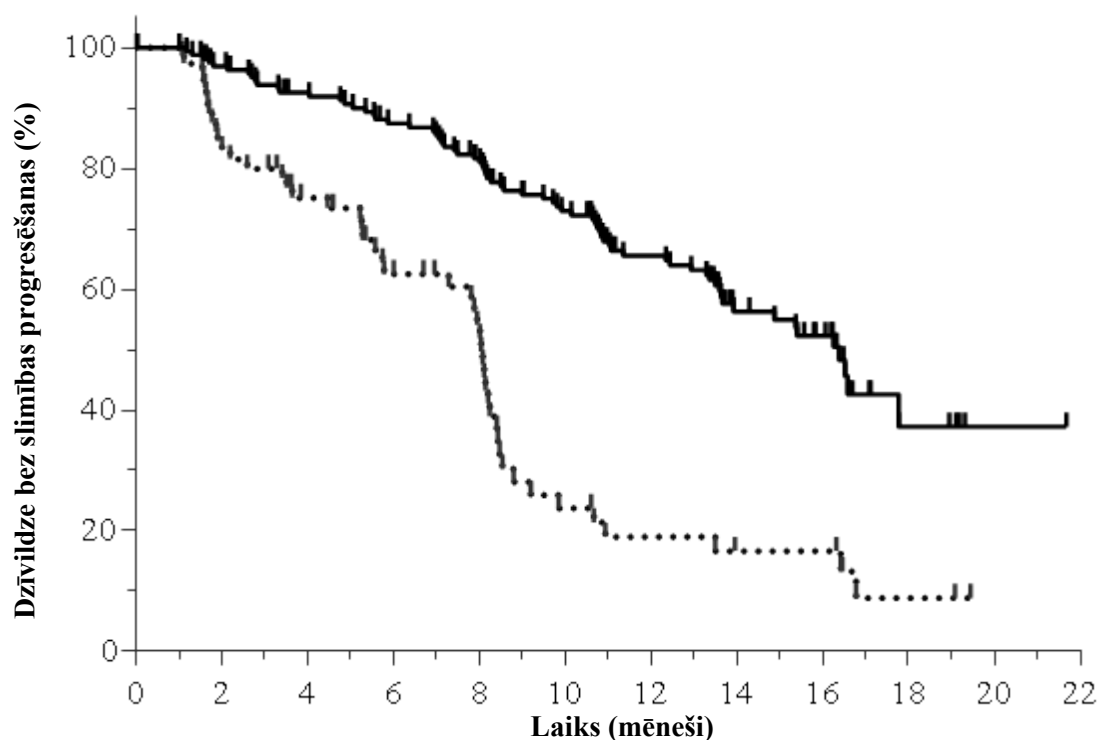
** LNR definēta kā indivīdu īpatsvars, kuriem vadošo bojājumu lielāko perpendikulāro diametru reizinājuma summa samazinājās par $\geq 50\%$. Šajā analīzē iekļāva tikai tos indivīdus, kuriem bija vērtējums sākuma stāvoklī un ≥ 1 izmantojams vērtējums pēc sākuma stāvokļa.

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

	Idelalisibs + O	Ofatumumabs
17p delēcija/TP53 mutācija	N = 70	N = 33
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 pētījumā 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, vecuma mediāna 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, definēts kā indivīdu īpatsvars 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. Efektivitātes kopsavilkums pētījumā 101-09 (NUK novērtējums)

Raksturojums	Kopumā iNHL grupā (N=125) n (%)	FL apakšgrupā (N=72) n (%)
ORR* 95% TI	72 (57,6%) 48,4 – 66,4	40 (55,6%) 43,4 – 67,3
Atbildes reakcijas kategorija*†		
CR	13 (10,4%)	12 (16,7%)
PR	58 (46,4%)	28 (38,9%)
DOR (mēneši) mediāna (95% TI)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
PFS (mēneši) mediāna (95% TI)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
OS (mēneši) mediāna (95% TI)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NS)

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

NS: nav sasniegta

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

† Kopumā iNHL grupā 1 indivīdam (0,6%) ar WM bija labākā vispārējā MR.

DOR mediāna visiem indivīdiem bija 12,5 mēneši (12,5 mēneši MLL indivīdiem, 11,8 mēneši FL indivīdiem, 20,4 mēneši LPL/WM indivīdiem un 18,4 mēneši MZL indivīdiem). No 122 indivīdiem ar izmērāmiem limfmezgliem sākuma stāvoklī un periodā pēc sākuma stāvokļa 71 indivīdiem (58,2%) konstatēja vadošo bojājumu diametru reizinājuma summas (*sum of products diameters* – SPD) samazināšanos par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. No 53 indivīdiem, kuriem nenovēroja atbildes reakciju, 41 (32,8%) bija stabila slimības gaita, 10 (8,0%) bija progresējoša slimība un 2 (1,6%) nebija izvērtējami. OS mediāna, ietverot ilgstošu visu 125 indivīdu novērošanu, bija 48,6 mēneši. OS mediāna, ieskaitot ilgtermiņa novērošanu visiem FL indivīdiem, bija 61,2 mēneši.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus idelalisibam visās pediātriskās populācijās 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 izkļiedes 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 šķīstamais idelalisiba klīrenss 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 mutagēneses (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 neliela, ar devu saistīta audzēju sastopamības palielināšanās aizkuņģa dziedzera Langerhansa saliņu šūnās, ja iedarbība bija līdz 0,4 reizēm lielāka, nekā iedarbība cilvēkiem, lietojot ieteicamo devu; žurku mātītēm 0,62 reizes lielākas iedarbības gadījumā līdzīgu atradi nenovēroja.

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 embrija 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 idelalīsi bija nepārlicinoši *in vitro* analīzē novērotās citotoksicitātes dēļ. Galvenais metabolīts – GS-563117, var pastiprināt fototoksicitāti, ja šūnas vienlaicīgi tiek pakļautas UVA starojumam. Pastāv potenciāls risks, ka idelalīsi, 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
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 30. aprīlī

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 (PSUR)

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.

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
SN
NN

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
SN
NN

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

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 pieaugušajiem.

Hroniska limfocitāze

Hroniska limfocitāze (HLL) ir balto asins šūnu paveids, 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) pacientiem, kuriem ir noteikti augsta riska faktori vai kuriem novēro vēža atkārtanos pēc vismaz vienas iepriekšējās terapijas.

Folikulārā limfoma

Folikulārā limfoma (FL) ir balto asins šūnu paveids, tā saukto B limfocītu, vēzis. Folikulārās limfomas gadījumā 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 pretvēža 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, radās nopietnas un letālas infekcijas. Zydelig lietošanas laikā Jums būs jālieto papildu zāles, kuras nozīmēs ārsts, lai novērstu vienu infekcijas veidu. Ārsts kontrolēs, 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.

Saistībā ar idelalisiba lietošanu ziņots par nopietniem stāvokļiem ar pūšļu veidošanos uz ādas, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrolīzi, kā arī zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS). Pārtrauciet idelalisiba lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja pamanāt kādu no 4. punktā uzskaitītajiem simptomiem.

Nekavējoties pastāstiet ārstam:

- ja Jums ir apsārtums un pūšļi uz ādas;
- ja Jums ir pietūkums vai pūšļi mutes gļotādā, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un/vai acīs.

Ārstēšanas dažu pirmo nedēļu laikā laboratoriskās analīzes var uzrādīt balto asins šūnu (limfocītu) skaita palielināšanos asinīs. Šīs izmaiņas ir sagaidāmas un var ilgt vairākus mēnešus. Tas parasti nenozīmē, ka Jūsu asins vēža slimība 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;
- **cisapriđu** – 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;
- **kvetiapiņu** – 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, tadafilu** – 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;
- **rifabutiņu** – zāles, ko lieto bakteriālu infekciju, tai skaitā tuberkulozes, ārstēšanai;
- **itakonazolu, 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 lietojamās vai implantējamās 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:

- sarkanīgi plankumi uz ķermeņa, nelieli, norobežoti laukumi ar ādas krāsas izmaiņām, bieži ar pūšļiem vidū, ādas lobīšanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Šie nopietnie ādas izsitumi var rasties pēc drudža un gripai līdzīgiem simptomiem (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze);
- plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra un palielināti limfmezgli (DRESS sindroms).

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 nātrija sāls, nātrija cietes glikolāts, magnija stearāts.

apvalkā:
polivinilspirts (E1203), makrogols 3350 (E1521), titāna dioksīds (E171), talks (E553B), saulrieta dzeltenais FCF (E110) (skatīt 2. punktu, *Kas Jums jāzina pirms Zydelig lietošanas*).

Zydelig ārējais izskats un iepakojums

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

Pieejams šāds iepakojuma lielums: 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 SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
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

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 pieaugušajiem.

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) pacientiem, kuriem ir noteikti augsta riska faktori vai kuriem novēro vēža atkārtanos pēc vismaz vienas iepriekšējās terapijas.

Folikulārā limfoma

Folikulārā limfoma (FL) ir balto asins šūnu paveida, tā saukto B limfocītu, vēzis. Folikulārās limfomas gadījumā 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 pretvēža 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, radās nopietnas un letālas infekcijas. Zydelig lietošanas laikā Jums būs jālieto papildu zāles, kuras nozīmēs ārsts, lai novērstu vienu infekcijas veidu. Ārsts kontrolēs, 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.

Saistībā ar idelalisiba lietošanu ziņots par nopietniem stāvokļiem ar pūšļu veidošanos uz ādas, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrolīzi, kā arī zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS). Pārtrauciet idelalisiba lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja pamanāt kādu no 4. punktā uzskaitītajiem simptomiem.

Nekavējoties pastāstiet ārstam:

- ja Jums ir apsārtums un pūšļi uz ādas;
- ja Jums ir pietūkums vai pūšļi mutes gļotādā, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un/vai acīs.

Ārstēšanas dažu pirmo nedēļu laikā laboratoriskās analīzes var uzrādīt balto asins šūnu (limfocītu) skaitu palielināšanos asinīs. Šīs izmaiņas ir sagaidāmas un var ilgt vairākus mēnešus. Tas parasti nenozīmē, ka Jūsu asins vēža slimība 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;
- **cisapriīdu** – 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;
- **kvetiapiīnu** – 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, tadafilu** – 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;
- **rifabutiīnu** – zāles, ko lieto bakteriālu infekciju, tai skaitā tuberkulozes, ārstēšanai;
- **itakonazolu, 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 lietojamās vai implantējamās 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:

- sarkanīgi plankumi uz ķermeņa, nelieli, norobežoti laukumi ar ādas krāsas izmaiņām, bieži ar pūšļiem vidū, ādas lobīšanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Šie nopietnie ādas izsitumi var rasties pēc drudža un gripai līdzīgiem simptomiem (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze);
- plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra un palielināti limfmezgli (DRESS sindroms).

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 iespiestu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „150” otrā pusē.

Pieejams šāds iepakojuma lielums: 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 SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
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>.