

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zydelig 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg idelalazybu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 0,1 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110) (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Pomarańczowa, owalna tabletki powlekana o wymiarach 9,7 mm x 6,0 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „100” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zydelig jest wskazany do stosowania w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL):

- którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię (patrz punkt 4.4), lub
- jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delecji 17p lub mutacji *TP53* u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do innych terapii (patrz punkt 4.4).

Produkt Zydelig jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (ang. *Follicular Lymphoma*, FL), który jest oporny na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Zydelig powinno być prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 150 mg idelalazybu dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Jeśli pacjent pominął dawkę produktu Zydelig i upłynęło mniej niż 6 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę i powrócić do prawidłowego schematu dawkowania. Jeśli pacjent pominął dawkę i upłynęło więcej niż 6 godzin, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i powinien po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Modyfikacja dawki

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie produktem Zydelig musi być przerwane w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz do stopnia 3 lub 4 (aminotransferaza alaninowa [AlAT]/aminotransferaza asparaginianowa [AspAT] > 5 razy niż wartość górnej granicy normy [GGN]). Po powrocie wartości

do stopnia 1 lub poniżej (AlAT/AspAT \leq 3 razy niż wartość GGN), można ponownie rozpocząć leczenie w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Jeśli zdarzenie się nie powtórzy, lekarz prowadzący może rozważyć zwiększenie dawki do 150 mg dwa razy na dobę.

Jeśli zdarzenie się powtórzy, leczenie produktem Zydelig musi być przerwane, aż do powrotu wartości aktywności aminotransferaz do stopnia 1 lub poniżej, po czym lekarz prowadzący może rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia od dawki 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Biegunka i (lub) zapalenie okrężnicy

Leczenie produktem Zydelig musi być przerwane w przypadku biegunki i (lub) zapalenia okrężnicy stopnia 3 lub 4. Jeśli nasilenie biegunki i (lub) zapalenia okrężnicy zmniejszy się do stopnia 1 lub poniżej można ponownie rozpocząć leczenie w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Jeśli biegunka i (lub) zapalenie okrężnicy nie wystąpi ponownie, lekarz prowadzący może rozważyć zwiększenie dawki do 150 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.8).

Zapalenie płuc

Leczenie produktem Zydelig musi być przerwane w przypadku podejrzenia zapalenia płuc. Jeśli zapalenie płuc ustąpiło i wznowienie leczenia jest zalecane, można rozważyć ponowne podanie produktu w dawce 100 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego objawowego zapalenia płuc lub organizującego się zapalenia płuc, należy trwale przerwać leczenie produktem Zydelig (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Wysypka

Leczenie produktem Zydelig musi być przerwane w przypadku wysypki stopnia 3 lub 4. Jeśli nasilenie wysypki zmniejszy się do stopnia 1 lub poniżej można ponownie rozpocząć leczenie w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Jeśli wysypka nie wystąpi ponownie, lekarz prowadzący może rozważyć zwiększenie dawki do 150 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.8).

Neutropenia

Leczenie produktem Zydelig należy przerwać u pacjentów z bezwzględną liczbą neutrofilii (ANC) poniżej 500 na mm³. ANC należy monitorować co najmniej raz na tydzień aż do uzyskania ANC \geq 500 na mm³, kiedy można ponownie rozpocząć leczenie w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

ANC 1 000 do < 1 500/mm³	ANC 500 do < 1 000/mm³	ANC < 500/mm³
Kontynuować podawanie produktu Zydelig.	Kontynuować podawanie produktu Zydelig. Monitorować ANC co najmniej raz na tydzień.	Przerwać podawanie produktu Zydelig. Monitorować ANC co najmniej raz na tydzień aż do uzyskania ANC \geq 500/mm ³ , następnie można wznowić podawanie produktu Zydelig w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Specjalne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności specjalnego dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku - w wieku \geq 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku rozpoczynania leczenia produktem Zydelig u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, ale zaleca się wzmożone monitorowanie działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Brak wystarczających danych do ustalenia zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W związku z tym, zalecana jest ostrożność w przypadku podawania produktu Zydelig w tej grupie pacjentów, jak również zaleca się wzmożone monitorowanie działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zydelig u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Zydelig należy przyjmować doustnie. Pacjentów należy poinformować, aby połykali tabletkę w całości. Tabletki powlekanej nie należy żuć ani rozgniatać. Tabletkę powlekaną można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie zakażenia

Leczenia produktem Zydelig nie należy rozpoczynać u pacjentów z jakimikolwiek objawami trwającego układowego zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego.

Podczas stosowania idelalazybu występowały ciężkie i zakończone zgonem zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV). Z tego powodu, wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalazybem, należy podawać leczenie profilaktyczne PJP i przez okres od 2 do 6 miesięcy po jego przerwaniu. Czas trwania profilaktyki po leczeniu należy określać na podstawie oceny klinicznej i może on uwzględniać czynniki ryzyka po stronie pacjenta, takie jak jednoczesne leczenie kortykosteroidami i długotrwała neutropenia (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w czasie leczenia w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony układu oddechowego. Należy poinformować pacjentów, aby natychmiast zgłaszali nowe objawy ze strony układu oddechowego.

Zalecane jest regularne kliniczne i laboratoryjne monitorowanie w kierunku zakażenia CMV u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku CMV w momencie rozpoczęcia leczenia idelalazybem lub z udokumentowanym w inny sposób zakażeniem CMV w wywiadzie. Należy dokładnie monitorować pacjentów z wiremią CMV bez powiązanych objawów klinicznych zakażenia CMV. U pacjentów z udokumentowaną wiremią CMV i objawami klinicznymi zakażenia CMV należy rozważyć przerwanie podawania idelalazybu aż do ustąpienia zakażenia. W przypadku uznania, że korzyści ze wznowienia podawania idelalazybu przewyższają zagrożenia, należy rozważyć wyprzedzające leczenie CMV.

Po zastosowaniu idelalazybu podczas wcześniejszej lub jednoczesnej terapii immunosupresyjnej zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML). U pacjentów z nowymi lub nasilającymi się już istniejącymi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi w diagnozie różnicowej należy rozważyć PML. W przypadku podejrzenia PML należy wykonać odpowiednie badania diagnostyczne i przerwać leczenie do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek

wątpliwości należy rozważyć konsultację neurologiczną oraz przeprowadzenie badań diagnostycznych w celu wykluczenia PML, w tym obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. MRI), najlepiej z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. CSF) na obecność DNA wirusa JC oraz powtórne badania neurologiczne.

Neutropenia

U pacjentów leczonych idelalizybem występowała związana z leczeniem neutropenia stopnia 3. lub 4., w tym gorączka neutropeniczna. U wszystkich pacjentów należy monitorować morfologię krwi co najmniej raz na 2 tygodnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia idelalizybem i co najmniej raz na tydzień u pacjentów z ANC poniżej 1 000 na mm³ (patrz punkt 4.2).

Działanie hepatotoksyczne

W badaniach klinicznych idelalizybu obserwowano zwiększenie aktywności AlAT i AspAT stopnia 3. i 4. (> 5 razy niż wartość GGN). Istnieją też doniesienia o przypadkach uszkodzenia komórek wątroby, w tym niewydolności wątroby. Zwiększenie aktywności aminotransferaz obserwowano zazwyczaj w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia i ustępowało po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.2). Wśród pacjentów, którzy kontynuowali leczenie idelalizybem w mniejszej dawce, u 26% doszło po ponownego zwiększenia aktywności AlAT/AspAT. W przypadku zwiększenia aktywności AlAT/AspAT stopnia 3. lub 4., należy przerwać leczenie produktem Zydelig i monitorować czynność wątroby. Leczenie można kontynuować w mniejszej dawce po osiągnięciu wartości dla stopnia 1. lub poniżej (aktywność AlAT/AspAT ≤ 3 x GGN).

Należy monitorować aktywność AlAT, AspAT i stężenie całkowitej bilirubiny u wszystkich pacjentów co 2 tygodnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie zgodnie ze wskazaniem klinicznym. W przypadku zaobserwowania zwiększenia aktywności AlAT i (lub) AspAT stopnia 2 lub powyżej, aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny całkowitej należy monitorować raz na tydzień aż do powrotu wartości do stopnia 1 lub poniżej.

Biegunka i (lub) zapalenie okrężnicy

Przypadki ciężkiego związanego z lekiem zapalenia okrężnicy występowały względnie późno (miesiące) po rozpoczęciu leczenia, czasem z szybko postępującym zaostrzeniem, ale ustępowały w ciągu kilku tygodni po jego przerwaniu i dodatkowym leczeniu objawowym (np. leki przeciwbiegunkowe, takie jak budesonid dojelitowy).

Doświadczenie związane z leczeniem pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit w wywiadzie jest bardzo ograniczone.

Zapalenie płuc i organizujące się zapalenie płuc

Zgłaszano przypadki zapalenia płuc i organizującego się zapalenia płuc (niektóre zakończone zgonem) związane z idelalizybem. W przypadku pacjentów, u których wystąpiły ciężkie choroby płuc, należy przerwać stosowanie idelalizybu i dokonać oceny pacjenta w celu wykrycia etiologii takiej choroby. W przypadku rozpoznania umiarkowanego lub ciężkiego objawowego zapalenia płuc lub organizującego się zapalenia płuc, należy rozpocząć odpowiednie leczenie i trwale przerwać stosowanie idelalizybu.

Ciężkie reakcje skórne

Stosowanie idelalizybu wiązało się z występowaniem zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznej nekrolizy naskórka oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespołu DRESS). Podczas stosowania idelalizybu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi powiązanych z tego typu schorzeniami zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka zakończone zgonem. W przypadku podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznej nekrolizy naskórka lub zespołu DRESS należy przerwać stosowanie idelalizybu, ocenić stan pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku potwierdzenia rozpoznania zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznej nekrolizy naskórka lub zespołu DRESS, należy na stałe zakończyć stosowanie idelalizybu.

Induktory CYP3A

Narażenie na idelalizybu może się zmniejszyć podczas jednoczesnego podawania induktorów CYP3A, takich jak ryfampicyna, fenytoina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub karbamazepina. W związku z tym, że zmniejszenie stężenia idelalizybu w osoczu może prowadzić do zmniejszenia jego skuteczności, należy unikać jednoczesnego podawania produktu Zydelig z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Substraty CYP3A

Główny metabolit idelalizybu GS-563117 jest silnym inhibitorem CYP3A4. W związku z tym idelalizybu może wchodzić w interakcje z produktami leczniczymi, które są metabolizowane z udziałem CYP3A, co może powodować zwiększenie stężeń takich produktów w surowicy (patrz punkt 4.5). W przypadku jednoczesnego stosowania idelalizybu z innym produktem leczniczym, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) tego produktu, w celu sprawdzenia zaleceń dotyczących jednoczesnego stosowania tego produktu z inhibitorami CYP3A4. Należy unikać jednoczesnego stosowania idelalizybu z substratami CYP3A powodującymi ciężkie i (lub) zagrażające życiu działania niepożądane (np. alfuzosyna, amiodaron, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, ergotamina, dihydroergotamina, kwetiapina, lowastatyna, symwastatyna, sylденаfil, midazolam, triazolam) i jeśli jest to możliwe należy stosować alternatywne produkty lecznicze, które są mniej wrażliwe na hamowanie CYP3A4.

Zaburzenia czynności wątroby

Zalecane jest wzmożone monitorowanie działań niepożądanych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ przewiduje się, że narażenie na lek będzie większe w tej grupie pacjentów - w szczególności wśród pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Badania kliniczne z idelalizybem nie obejmowały pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zalecana jest ostrożność w przypadku podawania produktu Zydelig w tej grupie pacjentów.

Przewlekłe zapalenie wątroby

Nie badano działania idelalizybu u pacjentów z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, w tym z wirusowym zapaleniem wątroby. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Zydelig u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania idelalizybu i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6.). Kobiety stosujące hormonalne metody antykoncepcji powinny równocześnie stosować metodę mechaniczną jako drugą metodę antykoncepcji, ponieważ obecnie nie wiadomo czy idelalizybu zmniejsza skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Substancje pomocnicze

Produkt Zydelig zawiera barwnik azowy żółcień pomarańczową FCF (E110), który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Idelalizybu jest metabolizowany głównie przez oksydazę aldehydową i w mniejszym stopniu przez CYP3A i glukuronidację (UGT1A4). Głównym metabolitem jest GS-563117, który nie jest farmakologicznie czynny. Idelalizybu i GS-563117 są substratami P-gp i BCRP.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę idelalizybu

Induktory CYP3A

W badaniu klinicznym interakcji wykazano, że jednoczesne podanie pojedynczej dawki 150 mg idelalizybu z ryfampicyną (silnym induktorem CYP3A) prowadziło do zmniejszenia AUC_{inf} idelalizybu o ~75%. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Zydelig z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A, takimi jak ryfampicyna, fenytoina, ziele dziurawca zwyczajnego lub karbamazepina, ponieważ może to prowadzić do zmniejszenia skuteczności (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A i (lub) P-gp

W badaniu klinicznym dotyczącym interakcji wykazano, że jednoczesne podanie pojedynczej dawki 400 mg idelalazybu z 400 mg ketokonazolu (silny inhibitor CYP3A, P-gp i BCRP) raz na dobę prowadziło do zwiększenia C_{max} idelalazybu o 26% i zwiększenia AUC_{inf} idelalazybu o 79%. Nie uważa się za konieczne dostosowania dawki początkowej idelalazybu w przypadku podawania go z inhibitorami CYP3A i (lub) P-gp, ale zaleca się wzmożone monitorowanie działań niepożądanych.

Wpływ idelalazybu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Substraty CYP3A

Główny metabolit idelalazybu GS-563117 jest silnym inhibitorem CYP3A. W badaniu klinicznym dotyczącym interakcji wykazano, że jednoczesne podawanie idelalazybu z midazolamem (wrażliwym substratem CYP3A) prowadziło do zwiększenia C_{max} midazolamu o ~140% i zwiększenia AUC_{inf} midazolamu o ~440% z powodu hamowania CYP3A przez GS-563117. Jednoczesne podawanie idelalazybu z substratami CYP3A może zwiększać narażenie ogólnoustrojowe i zwiększać lub przedłużać ich aktywność terapeutyczną i działania niepożądane. Hamowanie CYP3A4 *in vitro* jest nieodwracalne i w związku z tym przewiduje się, że powrót do prawidłowej aktywności enzymów nastąpi kilka dni po przerwaniu stosowania idelalazybu.

Potencjalne interakcje idelalazybu z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi, które są substratami CYP3A, wymieniono w tabeli 1 („↑” oznacza wzrost). Przedstawiona lista nie jest ostateczna i ma służyć wyłącznie jako wskazówka. Zawsze należy zapoznać się z treścią ChPL innego produktu w celu sprawdzenia zaleceń dotyczących jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.4).

Tabela 1: Interakcje między idelalazybem i innymi produktami leczniczymi, które są substratami CYP3A

Produkt leczniczy	Przewidywany wpływ idelalazybu na stężenie leku	Zalecenia kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania z idelalazybem
ANTAGONIŚCI RECEPTORA ADRENERGICZNEGO ALFA 1		
Alfuzosyna	↑ stężenia w surowicy	Nie należy jednocześnie stosować idelalazybu z alfuzosyną.
LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Fentanyl, alfentanyl, metadon, buprenorfina i (lub) nalokson	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się uważne monitorowanie działań niepożądanych (np. depresja oddechowa, sedacja).
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Amiodaron, chinidyna	↑ stężenia w surowicy	Nie należy jednocześnie stosować idelalazybu z amiodaronem lub chinidyną.
Beprydyl, dyzopiramid, lidokaina	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie kliniczne.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE		
Inhibitory kinazy tyrozynowej, takie jak dasatynib i nilotynib, również winkrystyna i winblastyna	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się uważne monitorowanie tolerancji tych leków przeciwnowotworowych.

Produkt leczniczy	Przewidywany wpływ idelalazybu na stężenie leku	Zalecenia kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania z idelalazybem
LEKI PRZECIWKAZRZEPOWE		
Warfaryna	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) podczas jednoczesnego stosowania idelalazybu i po zakończeniu leczenia idelalazybem.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
Karbamazepina	↑ stężenia w surowicy	Należy monitorować stężenie leku przeciwpadaczkowego.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Trazodon	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się ostrożne dostosowywane dawki leku przeciwdepresyjnego oraz monitorowanie odpowiedzi na lek przeciwdepresyjny.
LEKI PRZECIWDNIE MOCZANOWEJ		
Kolchicina	↑ stężenia w surowicy	Konieczne może być zmniejszenie dawki kolchicyny. Nie należy jednocześnie stosować idelalazybu z kolchicyną u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.
LEKI OBNIŻAJĄCE CIŚNIENIE TĘTNICZE KRWI		
Amlodypina, diltiazem, felodypina, nifedypina, nikardypina	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie kliniczne działania terapeutycznego i działań niepożądanych.
LEKI PRZECIWKAZAŻNE		
Leki przeciwgrzybicze		
Ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, worykonazol	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie kliniczne.
Leki stosowane w zakażeniach mykobakteryjnych		
Ryfabutyna	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się wzmożone monitorowanie działań niepożądanych związanych z ryfabutyną, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka.
Inhibitory proteazy HCV		
Boceprewir, telaprewir	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie kliniczne.
Antybiotyki makrolidowe		
Klarytromycyna, telitromycyna	↑ stężenia w surowicy	Nie ma konieczności dostosowywania dawki klarytromycyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] 60-90 ml/min). Zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów z CrCl < 90 ml/min. W przypadku pacjentów z CrCl < 60 ml/min należy rozważyć inne leczenie przeciwbakteryjne. Zaleca się monitorowanie kliniczne w przypadku stosowania telitromycyny.

Produkt leczniczy	Przewidywany wpływ idelalizybu na stężenie leku	Zalecenia kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania z idelalizybem
LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE I (LUB) NEUROLEPTYKI		
Kwetiapina, pimozyd	↑ stężenia w surowicy	Nie należy jednocześnie stosować idelalizybu z kwetiapiną lub pimozydem. Można rozważyć alternatywne produkty lecznicze, takie jak olanzapina.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA ENDOTELINOWEGO		
Bozentan	↑ stężenia w surowicy	Należy zachować ostrożność, natomiast pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem toksyczności związanej z bozentanem.
ALKALOIDY SPORYSZU		
Ergotamina, dihydroergotamina	↑ stężenia w surowicy	Nie należy jednocześnie stosować idelalizybu z ergotaminą lub dihydroergotaminą.
LEKI POBUDZAJĄCE PERYSTALTYKĘ PRZEWODU POKARMOWEGO		
Cyzapryd	↑ stężenia w surowicy	Nie należy jednocześnie stosować idelalizybu z cyzaprydem.
GLIKOKORTYKOIDY		
Wziewne i (lub) donosowe kortykosteroidy: Budezonid, flutykazon	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie kliniczne.
Doustny budezonid	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie kliniczne wzmożonych przedmiotowych i podmiotowych objawów działania kortykosteroidów.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-COA		
Lowastatyna, symwastatyna	↑ stężenia w surowicy	Nie należy jednocześnie stosować idelalizybu z lowastatyną lub symwastatyną.
Atorwastatyna	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie kliniczne i można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny. Można również rozważyć zmianę leku na prawastatynę, rozuwastatynę lub pyrawastatynę.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna, syrolimus, takrolimus	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie działania terapeutycznego.

Produkt leczniczy	Przewidywany wpływ idelalazybu na stężenie leku	Zalecenia kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania z idelalazybem
WZIEWNY BETA AGONISTA		
Salmeterol	↑ stężenia w surowicy	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania salmeterolu i idelalazybu. Skojarzone stosowanie tych leków może powodować zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych związanych z salmeterolem, w tym wydłużenie odstępu QT, palpacje i tachykardię zatokową.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY		
Sildenafil	↑ stężenia w surowicy	Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego: nie należy jednocześnie stosować idelalazybu z sildenafilem.
Tadalafil	↑ stężenia w surowicy	należy zachować ostrożność, w tym rozważyć zmniejszenie dawki, podczas jednoczesnego stosowania tadalafilu z idelalazybem.
Sildenafil, tadalafil	↑ stężenia w surowicy	Leczenie zaburzeń erekcji: konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności i można rozważyć zmniejszenie dawki przepisując sildenafil lub tadalafil z idelalazybem oraz należy wzmocnić monitorowanie działań niepożądanych.
LEKI USPOKAJAJĄCE I (LUB) NASENNE		
Midazolam (doustny), triazolam	↑ stężenia w surowicy	Nie należy jednocześnie stosować idelalazybu z midazolamem (doustnym) lub triazolamem.
Buspiron, klorazepan, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie stężenia leków uspokajających i (lub) nasennych oraz można rozważyć zmniejszenie dawki.

Substraty CYP2C8

Idelalazyb *in vitro* zarówno hamował jak i indukował CYP2C8, nie wiadomo jednak czy przekłada się to na działanie *in vivo* na substraty CYP2C8. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania produktu Zydelig z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, które są substratami CYP2C8 (paklitaksel).

Substraty enzymów indukowalnych (np. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 i UGT)

Idelalazyb *in vitro* był induktorem kilku enzymów i nie można wykluczyć ryzyka zmniejszonego narażenia i tym samym zmniejszonej skuteczności substratów enzymów indukowalnych, takich jak CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 i UGT. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania produktu Zydelig z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, które są substratami tych enzymów (warfaryna, fenytoina, S-mefenytoina).

Substraty BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i P-gp

Jednoczesne podawanie dawek wielokrotnych idelalazybu 150 mg dwa razy na dobę zdrowym osobom wiązało się z porównywalnym narażeniem na rozuwastatynę (AUC 90% CI: 87, 121) i digoksynę (AUC 90% CI: 98, 111), wskazując na brak istotnego klinicznie hamowania BCRP, OATP1B1/1B3 lub ogólnoustrojowej P-gp przez idelalazyb. Nie można wykluczyć ryzyka hamowania P-gp w żołądku i jelitach, które mogłyby prowadzić do zwiększonego narażenia na wrażliwe substraty dla jelitowego P-gp, takie jak eteksylan dabigatranu.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja

W oparciu o badania na zwierzętach, idelalazyb może powodować uszkodzenie płodu. Kobiety powinny zapobiegać zajściu w ciążę podczas przyjmowania produktu Zydelig i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. W związku z tym, kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania produktu Zydelig i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. Obecnie nie wiadomo, czy idelalazyb zmniejsza skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych i w związku z tym kobiety stosujące hormonalne metody antykoncepcji powinny równocześnie stosować jako drugą metodę antykoncepcji metodę mechaniczną.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania idelalazybu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Zydelig nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy idelalazyb i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Podczas leczenia produktem Zydelig należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu idelalazybu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wskazują na potencjalne szkodliwe działanie idelalazybu na płodność i rozwój płodu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Zydelig nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena działań niepożądanych jest oparta na dwóch badaniach fazy 3 (badanie 312-0116 i badanie 312-0119) i sześciu badaniach fazy 1 i 2. Badanie 312-0116 było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem, w którym 110 pacjentów z uprzednio leczoną PBL otrzymywało idelalazyb i rytuksymab. Ponadto 86 pacjentów z tego badania, których przydzielono losowo do otrzymywania placebo i rytuksymabu, w przedłużeniu badania (badanie 312-0117) otrzymywało idelalazyb w monoterapii. Badanie 312-0119 było randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem, w którym 173 pacjentów z uprzednio leczoną PBL otrzymywało idelalazyb i ofatumumab. Badania fazy 1 i 2 oceniały bezpieczeństwo

stosowania idelalazybu u łącznie 536 pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, w tym u 400 pacjentów, którzy otrzymywali idelalazyb (wszystkie dawki) w monoterapii i u 136 pacjentów, którzy otrzymywali idelalazyb w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania idelalazybu w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab) podano w tabeli 2.

Działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, otrzymujących idelalazyb

Działanie niepożądane	Dowolny stopień	Stopień ≥ 3
<i>Zakażenia i zakażenia pasożytnicze</i>		
Zakażenia (w tym zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> i CMV)*	Bardzo często	Bardzo często
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		
Neutropenia	Bardzo często	Bardzo często
Limfocytoza**	Bardzo często	Bardzo często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		
Zapalenie płuc	Często	Często
Organizujące się zapalenie płuc****	Niezbyt często	Niezbyt często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Biegunka i (lub) zapalenie okrężnicy	Bardzo często	Bardzo często
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Bardzo często	Bardzo często
Uszkodzenie komórek wątroby	Często	Często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		
Wysypka***	Bardzo często	Często
Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka****	Rzadko	Rzadko
Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS)****	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Gorączka	Bardzo często	Często
<i>Badania diagnostyczne</i>		
Zwiększone stężenie trójglicerydów	Bardzo często	Często

* Obejmuje zakażenia oportunistyczne oraz zakażenia bakteryjne i wirusowe, takie jak zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli i posocznica.

** Limfocytoza wywołana przez idelalazyb nie powinna być uznana za progresję choroby, jeśli nie ma innych objawów klinicznych (patrz punkt 5.1).

*** Obejmuje zalecaną terminologię: uogólnione złuszczone zapalenie skóry, skórne reakcje polekowe, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamkową, wysypkę grudkową, swędzącą wysypkę, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, grudki skórne, plackowate zmiany na skórze i wysypkę złuszczejącą.

**** Obserwowane w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia (patrz punkt 4.4)

W badaniach klinicznych idelalizybu obserwowano ogólnie większą częstość występowania zakażeń, w tym zakażeń stopnia 3. i 4., w grupach otrzymujących idelalizyby w porównaniu z grupami kontrolnymi. Najczęściej obserwowano zakażenia układu oddechowego i posocznicy. W wielu przypadkach nie zidentyfikowano patogenu, jednak wśród zidentyfikowanych występowały patogeny konwencjonalne i oportunistyczne, w tym PJP i CMV. Prawie wszystkie przypadki PJP, w tym zakończone zgonem, wystąpiły przy braku profilaktyki PJP. Przypadki PJP były również odnotowywane po zakończeniu leczenia idelalizybem.

Wysypka

Wysypka miała zwykle przebieg lekki do umiarkowanego i prowadziła do przerwania leczenia u 2,1% pacjentów. W badaniach 312-0116/0117 i 312-0119 wysypka (zgłaszana jako uogólnione złuszczone zapalenie skóry, skórne reakcje polekowe, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka i wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, grudki skórne, plackowate zmiany na skórze) wystąpiła u 31,1% pacjentów, którzy otrzymywali idelalizyby i przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab) oraz u 8,2%, którzy otrzymywali tylko przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab). Spośród nich u 5,7% pacjentów otrzymujących idelalizyby i przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab) oraz u 1,5% otrzymujących tylko przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab) wystąpiła wysypka stopnia 3, natomiast u żadnego z pacjentów nie wystąpiło działanie niepożądane stopnia 4. Wysypka zwykle ustępowała po zastosowaniu leczenia, (np. sterydów podawanych miejscowo i (lub) doustnie, difenhydraminy), a w ciężkich przypadkach, po przerwaniu leczenia (patrz punkt 5.3, fototoksyczność).

Ciężkie reakcje skórne (patrz punkt 4.4)

Podczas stosowania idelalizybu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi (zawierającymi bendamustynę, rytuksymab, allopurynol, amoksycylinę i sulfametoksazol z trimetoprimem) powiązanych z tego typu schorzeniami, występowały przypadki zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznej nekrolizy naskórki i zespołu DRESS. Przypadki zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórki wystąpiły w pierwszym miesiącu stosowania tego skojarzenia oraz kończyły się zgonem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania konieczne jest monitorowanie pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8). Leczenie przedawkowania produktu Zydelig polega na ogólnym leczeniu wspomagającym, w tym monitorowaniu czynności życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: **L01EM01**

Mechanizm działania

Idelalizyb hamuje 3-kinazę fosfatydyloinozytoli p110 δ (PI3K δ), która wykazuje nadaktywność w B-komórkowych nowotworach złośliwych i ma podstawowe znaczenie dla wielu szlaków sygnalizacyjnych, które kierują proliferacją, przeżyciem, umiejscowieniem i retencją komórek nowotworowych w tkankach limfoidalnych i szpiku kostnym. Idelalizyb jest wybiórczym inhibitorem wiązania adenozyno-5'-trifosforanu (ATP) z domeną katalityczną PI3K δ , prowadząc do zahamowania fosforylacji fosfatydyloinozytoli, kluczowego lipidowego wtórnego przekaźnika i zapobieżenia fosforylacji Akt (kinazy białkowej B).

Idelalizyb indukuje apoptozę i hamuje proliferację w liniach komórkowych pochodzących ze złośliwych komórek B i w pierwotnych komórkach nowotworowych. Idelalizyb poprzez zahamowanie przekazywania sygnałów przez receptory chemokin CXCR4 i CXCR5, indukowane odpowiednio przez CXCL12 i CXCL13, hamuje osadzanie i retencję złośliwych komórek B w mikrośrodkowisku nowotworu, w tym tkankach limfoidalnych i szpiku kostnym.

W badaniach klinicznych nie ustalono przyczyn rozwoju oporności na leczenie idelalizybem, które miałyby związek z mechanizmem działania. Nie jest planowana dalsza analiza tego zjawiska w bieżących badaniach nad nowotworami wywodzącymi się z komórek B.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrokardiografia

Działanie idelalizybu (150 mg i 400 mg) na odstęp QT/QTc oceniano w badaniu krzyżowym (ang. *cross-over*) z grupą kontrolną otrzymującą placebo i grupą kontrolną otrzymującą inną substancję czynną (moksyflokscyna 400 mg) z udziałem 40 zdrowych osób. W dawce 2,7-krotnie przekraczającej maksymalną zalecaną dawkę, idelalizyb nie prowadził do wydłużenia odstępu QT/QTc (tj. < 10 ms).

Limfocytoza

Obserwowano przemijające zwiększenie liczby limfocytów (tzn. zwiększenie o $\geq 50\%$ wobec wartości początkowej i powyżej bezwzględnej liczby limfocytów wynoszącej 5000/ μ l) po rozpoczęciu leczenia idelalizybem. Może to wystąpić u około dwóch trzecich pacjentów z PBL leczonych idelalizybem w monoterapii i u jednej czwartej pacjentów z PBL leczonych idelalizybem w terapii skojarzonej. Taka wyodrębniona limfocytoza zaczyna się zwykle w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia idelalizybem i często wiąże się ze zmniejszeniem limfadenopatii. Wystąpienie takiej limfocytozy jest skutkiem działania farmakodynamicznego i nie powinno być uznane za progresję choroby, jeśli nie ma innych objawów klinicznych.

Skuteczność kliniczna w przewlekłej białaczce limfocytowej

Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem

Badanie 312-0116 było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem fazy 3 u 220 pacjentów z uprzednio leczoną PBL, wymagających leczenia, ale uznawanych za niekwalifikujących się do chemioterapii cytotoksycznej. Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do otrzymywania 8 cykli rytuksymabu (pierwszy cykl w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała [pc.], kolejne cykle w dawce 500 mg/m² pc.) w skojarzeniu z placebo podawanym doustnie dwa razy na dobę lub z idelalizybem 150 mg przyjmowanym dwa razy na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Mediana wieku wynosiła 71 lat (zakres: 47 do 92) z 78,2% pacjentów w wieku powyżej 65 lat; 65,5% to mężczyźni, 90,0% rasy białej; 64,1% w stadium III lub IV według Raia, a 55,9% w stadium C według Bineta. U większości pacjentów występowały niekorzystne cytogenetyczne czynniki prognostyczne: u 43,2% występowała delecja chromosomowa 17p i (lub) mutacja białka supresorowego nowotworów 53 (TP53), a 83,6% miało niezmutowane geny części zmiennej

łańcuchów ciężkich immunoglobuliny (ang. *Immunoglobulin Heavy Chain Variable region*, IGHV). Mediana czasu od rozpoznania PBL do randomizacji wynosiła 8,5 roku. Pacjenci mieli medianę punktacji według skali skumulowanej oceny choroby (ang. *Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS) wynoszącą 8. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3,0. Prawie wszyscy pacjenci (95,9%) otrzymywali wcześniej przeciwciała monoklonalne anty-CD20. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia bez progresji (ang. *Progression Free Survival*, PFS). Wyniki skuteczności podsumowano w tabelach 3 i 4. Krzywą Kaplana-Meiera dotyczącą PFS przedstawiono na rysunku 1.

W porównaniu z rytuksymabem i placebo, leczenie idelalizybem i rytuksymabem prowadziło do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w samopoczuciu fizycznym, funkcjonowaniu społecznym, sprawności funkcjonalnej, jak również poprawy w ocenie według określonych dla białaczki podskal funkcjonalnej oceny leczenia nowotworów: białaczka (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*, FACT-LEU) oraz do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w zakresie uczucia lęku, depresji i zwykłych czynności mierzonych według skali EuroQoL *Five-Dimensions* (EQ-5D).

Tabela 3: Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu 312-0116

	Idelalizyb + R N = 110	Placebo + R N = 110
PFS Mediana (miesiące) (95% CI)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,15 (0,09; 0,24)	
Wartość p	< 0,0001	
ORR* n (%) (95% CI)	92 (83,6%) (75,4; 90,0)	17 (15,5%) (9,3; 23,6)
Iloraz szans (95% CI)	27,76 (13,40; 57,49)	
Wartość p	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95% CI)	102/106 (96,2%) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7%) (2,7; 13,4)
Iloraz szans (95% CI)	225,83 (65,56; 777,94)	
Wartość p	< 0,0001	
OS[^] Mediana (miesiące) (95% CI)	NR (NR, NR)	20,8 (14,8; NR)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,34 (0,19; 0,60)	
Wartość p	0,0001	

CI: przedział ufności; R: rytuksymab; n: liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź; N: liczba pacjentów w grupie, NR: nieosiągnięte (ang. *Not Reached*). Analizy PFS, ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ang. *Overall Response Rate*, ORR) i odsetka odpowiedzi w węzłach chłonnych (ang. *Lymph Node Response Rate*, LNR) były oparte na ocenie niezależnej komisji rewizyjnej (ang. *Independent Review Committee*, IRC).

* ORR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. *Complete Response* CR) lub odpowiedź częściowa (ang. *Partial Response*, PR) w oparciu o kryteria odpowiedzi na leczenie według wytycznych organizacji National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2013) i według Chesona (2012).

** LNR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ zmniejszenie sumy iloczynów największych prostopadłych średnic zmian wybranych jako wskaźnikowe. Do analizy tej włączono tylko pacjentów z oceną początkową i ≥ 1 wymierną oceną po punkcie początkowym.

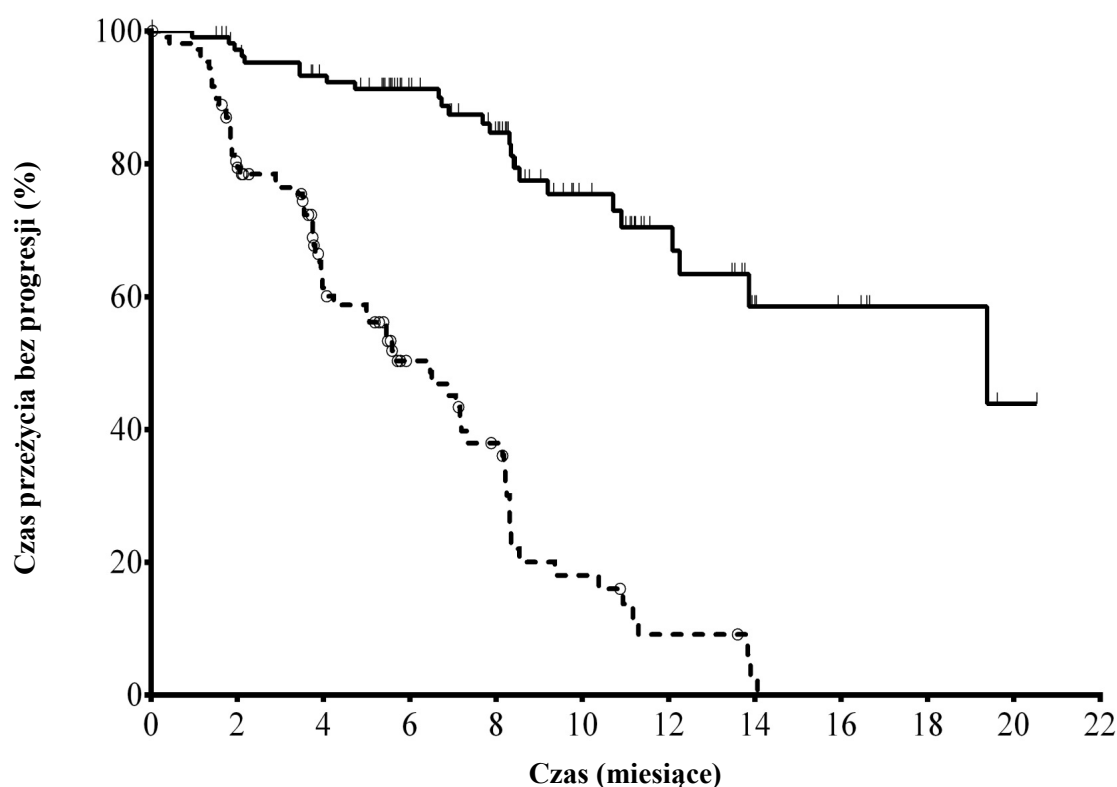
[^] analiza całkowitego czasu przeżycia (ang. *Overall Survival*, OS) obejmuje dane pacjentów, którzy otrzymywali placebo + R w badaniu 312-0116, a następnie otrzymywali idelalizyb w przedłużeniu badania, na podstawie analizy wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT).

Tabela 4: Podsumowanie PFS i odsetków odpowiedzi we wstępnie ustalonych podgrupach z badania 312-0116

	Idelalizyb + R	Placebo + R
Delecja 17p/mutacja TP53	N = 46	N = 49
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95% CI)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
Niezmutowane IGHV	N = 91	N = 93
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95% CI)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1% (8,5; 24,0)
Wiek ≥ 65 lat	N = 89	N = 83
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95% CI)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

CI: przedział ufności; R: rytuksymab; N: liczba pacjentów w grupie, NR: nieosiągnięte (ang. *Not Reached*)

Rysunek 1: Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca PFS z badania 312-0116 (w grupach pacjentów wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



N objętych ryzykiem (zdarzenia)

Idelalizyb + 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)

Linia ciągła: idelalizyb + R (N = 110); linia przerywana: placebo + R (N = 110)

R: rytuksymab; N: liczba pacjentów w grupie

Analiza PFS była oparta na ocenie IRC. Odnośnie pacjentów z grupy otrzymującej placebo + R, podsumowanie obejmuje dane do pierwszego dawkowania idelalizybu w przedłużeniu badania.

Do badania 101-08/99 włączono 64 pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL, w tym 5 pacjentów z chłoniakiem z małych limfocytów (ang. *Small Lymphocytic Lymphoma*, SLL). Pacjenci otrzymywali idelalizyb 150 mg dwa razy na dobę i rytuksymab 375 mg/m² pc. co tydzień w 8 dawkach. Wartość ORR wynosiła 96,9%, w tym 12 CR (18,8%) i 50 PR (78,1%), łącznie z 3 CR i 6 PR wśród pacjentów z delecją 17p i(lub) mutacją *TP53* oraz 2 CR i 34 PR wśród pacjentów z niezmutowanym IGHV. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *Duration Of Response*, DOR).

Idelalizyb w skojarzeniu z ofatumumabem

Badanie 312-0119 było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym, prowadzonym w grupach równoległych badaniem fazy 3 u 261 pacjentów z uprzednio leczoną PBL, z mierzalnym powiększeniem węzłów chłonnych, wymagających leczenia, z progresją PBL < 24 miesiące po zakończeniu ostatniej wcześniejszej terapii. Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej idelalizyb w dawce 150 mg dwa razy na dobę i 12 infuzji ofatumumabu w ciągu 24 tygodni lub do grupy otrzymującej tylko 12 infuzji ofatumumabu w ciągu 24 tygodni. Pierwszą infuzję ofatumumabu podawano w dawce 300 mg i kontynuowano w dawce 1 000 mg w grupie otrzymującej idelalizyb i ofatumumab lub w dawce 2 000 mg w grupie otrzymującej tylko ofatumumab, łącznie 7 dawek z odstępem cotygodniowym, a następnie 4 dawki z odstępem co 4 tygodnie. Idelalizyb przyjmowano do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Mediana wieku wynosiła 68 lat (zakres: 61 do 74) z 64,0% pacjentów w wieku powyżej 65 lat; 71,3% to mężczyźni, 84,3% rasy białej; 63,6% w stadium III lub IV według Raia, a 58,2% w stadium C według Bineta. U większości pacjentów występowały niekorzystne cytogenetyczne czynniki prognostyczne: u 39,5% występowała delecja chromosomowa 17p i(lub) mutacja *TP53*, a 78,5% miało niezmutowane geny IGHV. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 7,7 roku. Pacjenci mieli medianę punktacji według CIRS wynoszącą 4. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3,0. Pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS. Wyniki skuteczności podsumowano w tabelach 5 i 6. Krzywą Kapłana-Meiera dotyczącą PFS przedstawiono na rysunku 2.

Tabela 5: Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu 312-0119

	Idelalizyb + O N = 174	Ofatumumab N = 87
PFS Mediana (miesiące) (95% CI)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,27 (0,19; 0,39)	
Wartość p	< 0,0001	
ORR* n (%) (95% CI)	131 (75,3%) (68,2; 81,5)	16 (18,4%) (10,9; 28,1)
Iloraz szans (95% CI)	15,94 (7,8; 32,58)	
Wartość p	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95% CI)	153/164 (93,3%) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4; 12,2)
Iloraz szans (95% CI)	486,96 (97,91; 2 424,85)	
Wartość p	< 0,0001	
OS Mediana (miesiące) (95% CI)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,9; NR)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,74 (0,44; 1,25)	
Wartość p	0,27	

CI: przedział ufności; O: ofatumumab; n: liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź; N: liczba pacjentów w grupie; NR: nieosiągnięte (ang. *Not Reached*). Analizy PFS, ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ang. *Overall Response Rate*, ORR) i odsetka odpowiedzi w węzłach chłonnych (ang. *Lymph Node Response Rate*, LNR) były oparte na ocenie niezależnej komisji rewizyjnej (ang. *Independent Review Committee*, IRC).

* ORR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. *Complete Response* CR) lub odpowiedź częściową (ang. *Partial Response*, PR) i utrzymywali odpowiedź przez co najmniej 8 tygodni.

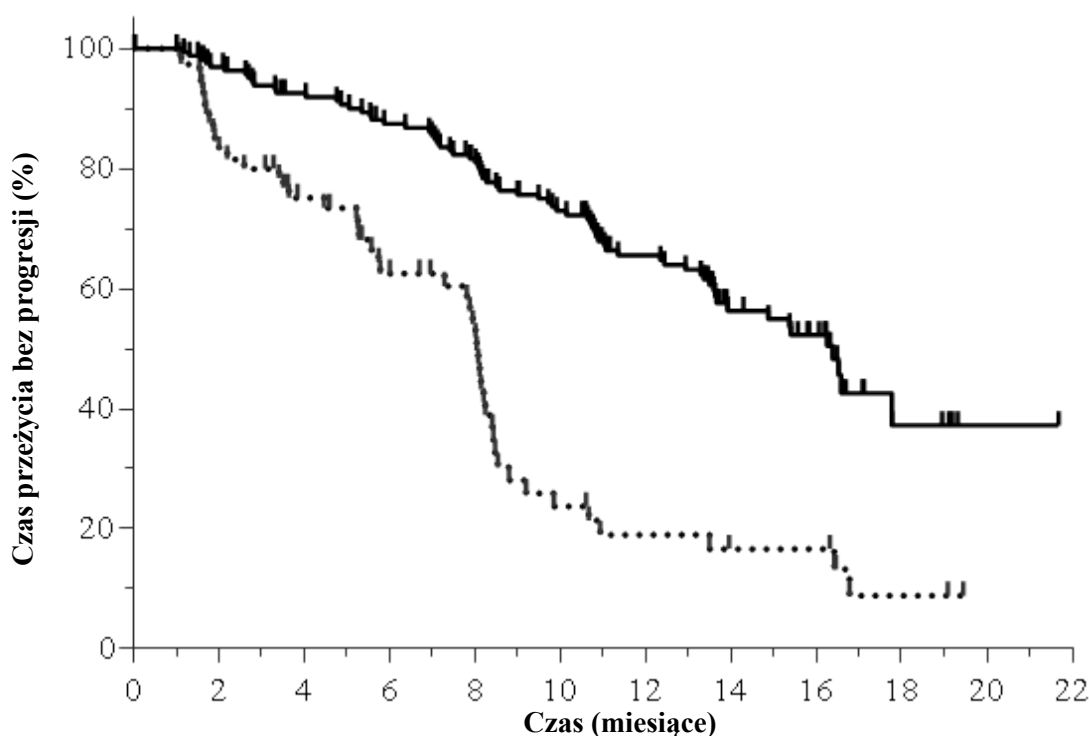
** LNR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ zmniejszenie sumy iloczynów największych prostopadłych średnic zmian wybranych jako wskaźnikowe. Do analizy tej włączono tylko pacjentów z oceną początkową i ≥ 1 wymierną oceną po punkcie początkowym.

Tabela 6: Podsumowanie PFS i odsetków odpowiedzi we wstępnie ustalonych podgrupach z badania 312-0119

	Idelalizyb + O	Ofatumumab
Delecja 17p/mutacja TP53	N = 70	N = 33
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95% CI)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
Niezmutowane IGHV	N = 137	N = 68
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95% CI)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
Wiek ≥ 65 lat	N = 107	N = 60
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95% CI)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

CI: przedział ufności; O: ofatumumab; N: liczba pacjentów w grupie

Rysunek 2: Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca PFS z badania 312-0119 (w grupach pacjentów wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



N objętych ryzykiem (zdarzenia)

Idelalizyb + O	174 (0)	162 (6)	151 (13)	140 (22)	129 (31)	110 (45)	82 (57)	44 (67)	37 (70)	7 (76)	1 (76)	0 (76)
Ofatumumab	87 (0)	60 (14)	47 (21)	34 (30)	26 (34)	11 (49)	8 (51)	6 (52)	6 (52)	2 (54)	0 (54)	0 (54)

Linia ciągła: idelalizyb + O (N = 174), linia przerywana: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: liczba pacjentów w grupie

Skuteczność kliniczna w chłoniaku grudkowym

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność idelalizybu oceniano w jednoramiennym, wielośrodowym badaniu klinicznym (badanie 101-09) z udziałem 125 pacjentów z B-komórkowym chłoniakiem nieziarniczym o powolnym przebiegu - indolentnym (ang. *Indolent non-Hodgkin Lymphoma*, iNHL, łącznie z: FL, n = 72; SLL, n = 28; chłoniak limfoplazmocytowy/makroglobulinemia Waldenströma [ang. *Lymphoplasmacytic*

Lymphoma/Waldenström Macroglobulinaemia, LPL/WM], n = 10; i chłoniak strefy brzeżnej [ang. *Marginal Zone Lymphoma, MZL*], n = 15). Wszyscy pacjenci byli oporni na leczenie rytuksymabem i 124 z 125 pacjentów było opornych na leczenie co najmniej jednym czynnikiem alkilującym. Na ostatni schemat leczenia przed włączeniem do badania było opornych 112 (89,6%) pacjentów.

Spośród 125 pacjentów włączonych do badania 80 (64%) to mężczyźni, mediana wieku wynosiła 64 lata (zakres: 33 do 87) i 110 (89%) było rasy białej. Pacjenci otrzymywali 150 mg idelalazybu doustnie dwa razy na dobę do czasu potwierdzonej progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było ORR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali CR lub PR (w oparciu o zaktualizowane kryteria odpowiedzi na leczenie dla chłoniaka, ang. *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [Cheson]), a dla pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma odpowiedź minimalna - ang. *Minor Response*, MR (na podstawie oceny odpowiedzi dla makroglobulinemii Waldenströma, ang. *Response Assessment for Waldenström macroglobulinaemia* [Owen]). DOR było drugorzędowym punktem końcowym i było zdefiniowane jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (CR, PR lub MR) do pierwszej dokumentacji progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki skuteczności są podsumowane w tabeli 7.

Tabela 7: Podsumowanie danych skuteczności z badania 101-09 (ocena IRC)

Charakterystyka	Cała kohorta iNHL (N=125) n (%)	Podgrupa FL (N=72) n (%)
ORR*	72 (57,6%)	40 (55,6%)
95% CI	48,4–66,4	43,4–67,3
Kategoria odpowiedzi na leczenie*†		
CR	13 (10,4%)	12 (16,7%)
PR	58 (46,4%)	28 (38,9%)
Mediana DOR (miesiące) (95% CI)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NR)

CI: przedział ufności; n: liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź

NR: nieosiągnięte

* Odpowiedź określona przez niezależną komisję rewizyjną (IRC), gdzie ORR = odpowiedź całkowita (CR) + odpowiedź częściowa (PR) + minimalna odpowiedź (MR) u pacjentów z WM.

† W całej kohorcie iNHL 1 pacjent (0,6%) z WM wykazał najlepszą odpowiedź ogólną MR

Mediana wartości DOR dla wszystkich pacjentów wynosiła 12,5 miesiąca (12,5 miesiąca dla pacjentów z SLL, 11,8 miesiąca dla pacjentów z FL, 20,4 miesiąca dla pacjentów z LPL/WM i 18,4 miesiąca dla pacjentów z MZL). Spośród 122 pacjentów z mierzalnymi węzłami chłonnymi w punkcie początkowym i po punkcie początkowym 71 pacjentów (58,2%) uzyskało $\geq 50\%$ zmniejszenie w porównaniu z punktem początkowym sumy iloczynów średnic zmian wybranych jako wskaźnikowe. Spośród 53 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, 41 (32,8%) miało stabilną chorobę, 10 (8,0%) miało postępującą chorobę i 2 (1,6%) nie podlegało ocenie. Mediana OS, w tym długoterminowa kontrola dla wszystkich 125 uczestników, wynosiła 48,6 miesiąca. Mediana OS, w tym długoterminowa kontrola dla wszystkich uczestników z FL, wynosiła 61,2 miesiąca.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego idelalazyb we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów z dojrzałych komórek B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki idelalazybu maksymalne stężenie w osoczu obserwowano po upływie 2 do 4 godzin po podaniu dawki z pożywieniem i po upływie 0,5 do 1,5 godziny po podaniu na czczo.

Po podaniu idelalazybu w dawce 150 mg dwa razy na dobę, średnie wartości (zakres) C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 1 953 (272; 3 905) ng/ml i 10 439 (2 349; 29 315) ng•h/ml dla idelalazybu i 4 039 (669; 10 897) ng/ml i 39 744 (6 002; 119 770) ng•h/ml dla GS-563117. Narażenie na idelalazyb w osoczu (C_{max} i AUC) jest mniej więcej proporcjonalne do dawki w zakresie od 50 mg do 100 mg i mniej niż proporcjonalne do dawki większej niż 100 mg.

Wpływ pożywienia

W porównaniu z podaniem na czczo, podanie idelalazybu w postaci kapsułki z wczesnej fazy programu rozwoju produktu leczniczego z pożywieniem o dużej zawartości tłuszczów, nie prowadziło do zmiany C_{max} , lecz do 36% zwiększenia średniego AUC_{inf} . Idelalazyb można podawać niezależnie od przyjmowania pożywienia.

Dystrybucja

Idelalazyb wiąże się w 93% do 94% z białkami osocza ludzkiego w stężeniach obserwowanych klinicznie. Stosunek średniego stężenia w osoczu do stężenia we krwi wynosił około 0,5. Pozorna objętość dystrybucji dla idelalazybu (średnia) wynosiła około 96 l.

Metabolizm

Idelalazyb jest metabolizowany głównie przez oksydazę aldehydową i w mniejszym stopniu przez CYP3A i UGT1A4. Główny i jedyny krążący we krwi metabolit GS-563117 jest nieaktywny wobec PI3Kδ.

Eliminacja

Okres półtrwania idelalazybu w końcowej fazie eliminacji wynosił 8,2 (zakres: 1,9; 37,2) godziny, a pozorny klirens idelalazybu wynosił 14,9 (zakres: 5,1; 63,8) l/h po podaniu doustnym w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 150 mg znakowanego [¹⁴C] idelalazybu około 78% było wydalone z kałem i 15% z moczem. Niezmieniony idelalazyb stanowił 23% całkowitej radioaktywności stwierdzonej w moczu w ciągu 48 godzin i 12% całkowitej radioaktywności stwierdzonej w kale w ciągu 144 godzin.

Dane dotyczące interakcji *in vitro*

Dane *in vitro* wskazują na to, że idelalazyb nie jest inhibitorem enzymów metabolizujących CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A lub UGT1A1 lub transporterów OAT1, OAT3 lub OCT2.

GS-563117 nie jest inhibitorem enzymów metabolizujących CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub UGT1A1 lub transporterów P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 lub OCT2.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć i rasa

Analiza populacyjna farmakokinetyki wykazała, że płeć i rasa nie miały klinicznie istotnego wpływu na narażenie na idelalazyb lub GS-563117.

Osoby w podeszłym wieku

Analiza populacyjna farmakokinetyki, porównująca pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starszych) z młodszymi pacjentami, wykazała, że wiek nie miał klinicznie istotnego wpływu na narażenie na idelalazyb lub GS-563117.

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania idelalazybu z udziałem zdrowych osób i osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany CrCl od 15 do 29 ml/min). Po podaniu pojedynczej dawki 150 mg nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian narażenia na idelalazyb lub GS-563117 u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z osobami zdrowymi.

Zaburzenia czynności wątroby

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania idelalazybu z udziałem zdrowych osób i osób z umiarkowanymi (stopień B w klasyfikacji Childa-Pugha) lub z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w klasyfikacji Childa-Pugha). Po podaniu pojedynczej dawki 150 mg, wartość AUC idelalazybu (wartość całkowita, tj. związanego i niezwiązanego idelalazybu) była o ~60% większa u osób z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do takich osób z grupy kontrolnej. Wartość AUC idelalazybu (niezwiązanego) po uwzględnieniu różnic w wiązaniu białek, była o ~80% (1,8 razy) większa u osób z umiarkowanymi i o ~152% (2,5 razy) większa u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do takich osób z grupy kontrolnej.

Dzieci i młodzież

Nie określono farmakokinetyki idelalazybu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Idelalazyb powodował zmniejszenie liczby limfocytów w śledzionie, grasicy, węzłach chłonnych i tkance limfatycznej przewodu pokarmowego. Ogólnie, w większym stopniu dotyczyło to obszarów zależnych od limfocytów B niż obszarów zależnych od limfocytów T. U szczurów idelalazyb może hamować odpowiedzi przeciwciała zależnego od limfocytów T. Idelalazyb nie hamował jednak normalnej odpowiedzi gospodarza na *Staphylococcus aureus* oraz nie nasilał działania mielosupresyjnego cyklofosfamidu. Nie uważa się, by idelalazyb miał szerokie działanie immunosupresyjne.

Idelalazyb indukował zmiany zapalne zarówno u szczurów jak i u psów. W badaniach na szczurach i psach trwających do 4 tygodni, obserwowano martwicę wątroby przy odpowiednio 7 i 5-krotności narażenia człowieka, na podstawie AUC. Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy było powiązane z martwicą wątroby u psów, ale nie było obserwowane u szczurów. Nie obserwowano zaburzeń czynności wątroby ani przewlekłego zwiększenia aktywności aminotransferaz u szczurów i psów w badaniach 13-tygodniowych i dłuższych.

Genotoksyczność

Idelalazyb nie indukował mutacji w teście mutagenności bakteryjnej (teście Ames), nie wykazywał działania klastogennego w teście aberracji chromosomowej *in vitro* przy użyciu limfocytów z ludzkiej krwi obwodowej ani nie wykazywał działania genotoksycznego w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczura.

Rakotwórczość

Potencjał rakotwórczy idelalazybu poddano ocenie w 26-tygodniowym badaniu przeprowadzonym na transgenicznym szczurze RasH2 oraz w 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach. Idelalazyb nie miał działania rakotwórczego u myszy po ekspozycji do 1,4/7,9 (samce/samice) razy większej w porównaniu z ekspozycją u pacjentów z nowotworami hematologicznymi, którym podawano zalecaną dawkę 150 mg dwa razy na dobę. Związane z dawką zwiększenie częstości występowania guzów z wysp trzustki zaobserwowano u niewielkiej liczby samców szczurów po ekspozycji do 0,4 razy większej w porównaniu z ekspozycją u człowieka po zalecanej dawce; podobnych wyników nie zaobserwowano u samic szczurów, u których margines ekspozycji wynosił 0,62 raza.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję i rozwój

W badaniu rozwoju zarodkowego i płodowego na szczurach obserwowano zwiększenie liczby poronień po zagnieżdzeniu, wady rozwojowe (brak kręgów ogonowych i w niektórych przypadkach również kręgów krzyżowych), zmiany kośćca i mniejszą masę płodów. Wady rozwojowe obserwowano przy narażeniu równym 12-krotności narażenia człowieka i większym, na podstawie AUC. Nie badano wpływu na rozwój zarodkowy i płodowy drugiego gatunku.

Obserwowano degenerację kanalików nasiennych w jądrach w 2- do 13-tygodniowych badaniach z podaniem wielokrotnym u psów i szczurów, czego nie obserwowano w przypadku badań 26-tygodniowych i dłuższych. W badaniu płodności samców szczurów obserwowano zmniejszenie masy najądrzy i jąder, ale nie obserwowano działań niepożądanych wpływających na krycie lub płodność ani na degenerację lub zanik spermatogenezy. Płodność samic szczurów pozostawała bez zmian.

Fototoksyczność

Ocena potencjalnego fototoksycznego działania idelalazybu przeprowadzona na linii komórkowej mysich embrjonalnych fibroblastów BALB/c 3T3 była niejednoznaczna, ze względu na cytotoksyczność w badaniach *in vitro*. Główny metabolit GS-563117 może zwiększać fototoksyczność, kiedy komórki są równocześnie wystawione na działanie promieniowania UVA. Istnieje potencjalne ryzyko, że idelalazyb za pośrednictwem swojego głównego metabolitu GS-563117, może powodować fototoksyczność u pacjentów poddawanych leczeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Kroskarmeloza sodowa
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Makrogol 3350 (E1521)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553B)
Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierająca 60 tabletek powlekanych i watę poliestrową.

W każdym tekturowym pudełku znajduje się 1 butelka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/938/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 kwietnia 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zydelig 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg idelalazybu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Różowa, owalna tabletki powlekana o wymiarach 10,0 mm x 6,8 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „150” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zydelig jest wskazany do stosowania w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL):

- którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię (patrz punkt 4.4), lub
- jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delecji 17p lub mutacji *TP53* u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do innych terapii (patrz punkt 4.4).

Produkt Zydelig jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (ang. *Follicular Lymphoma*, FL), który jest oporny na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Zydelig powinno być prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 150 mg idelalazybu dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Jeśli pacjent pominął dawkę produktu Zydelig i upłynęło mniej niż 6 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę i powrócić do prawidłowego schematu dawkowania. Jeśli pacjent pominął dawkę i upłynęło więcej niż 6 godzin, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i powinien po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Modyfikacja dawki

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Leczenie produktem Zydelig musi być przerwane w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz do stopnia 3 lub 4 (aminotransferaza alaninowa [AlAT]/aminotransferaza asparaginianowa [AspAT] > 5 razy niż wartość górnej granicy normy [GGN]). Po powrocie wartości do stopnia 1 lub poniżej (AlAT/AspAT ≤ 3 razy niż wartość GGN), można ponownie rozpocząć leczenie w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Jeśli zdarzenie się nie powtórzy, lekarz prowadzący może rozważyć zwiększenie dawki do 150 mg dwa razy na dobę.

Jeśli zdarzenie się powtórzy, leczenie produktem Zydelig musi być przerwane, aż do powrotu wartości aktywności aminotransferaz do stopnia 1 lub poniżej, po czym lekarz prowadzący może rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia od dawki 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Biegunka i (lub) zapalenie okrężnicy

Leczenie produktem Zydelig musi być przerwane w przypadku biegunki i (lub) zapalenia okrężnicy stopnia 3 lub 4. Jeśli nasilenie biegunki i (lub) zapalenia okrężnicy zmniejszy się do stopnia 1 lub poniżej można ponownie rozpocząć leczenie w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Jeśli biegunka i (lub) zapalenie okrężnicy nie wystąpi ponownie, lekarz prowadzący może rozważyć zwiększenie dawki do 150 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.8).

Zapalenie płuc

Leczenie produktem Zydelig musi być przerwane w przypadku podejrzenia zapalenia płuc. Jeśli zapalenie płuc ustąpiło i wznowienie leczenia jest zalecane, można rozważyć ponowne podanie produktu w dawce 100 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego objawowego zapalenia płuc lub organizującego się zapalenia płuc, należy trwale przerwać leczenie produktem Zydelig (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Wysypka

Leczenie produktem Zydelig musi być przerwane w przypadku wysypki stopnia 3 lub 4. Jeśli nasilenie wysypki zmniejszy się do stopnia 1 lub poniżej można ponownie rozpocząć leczenie w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Jeśli wysypka nie wystąpi ponownie, lekarz prowadzący może rozważyć zwiększenie dawki do 150 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.8).

Neutropenia

Leczenie produktem Zydelig należy przerwać u pacjentów z bezwzględną liczbą neutrofilii (ANC) poniżej 500 na mm³. ANC należy monitorować co najmniej raz na tydzień aż do uzyskania ANC \geq 500 na mm³, kiedy można ponownie rozpocząć leczenie w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

ANC 1 000 do < 1 500/mm ³	ANC 500 do < 1 000/mm ³	ANC < 500/mm ³
Kontynuować podawanie produktu Zydelig.	Kontynuować podawanie produktu Zydelig. Monitorować ANC co najmniej raz na tydzień.	Przerwać podawanie produktu Zydelig. Monitorować ANC co najmniej raz na tydzień aż do uzyskania ANC \geq 500/mm ³ , następnie można wznowić podawanie produktu Zydelig w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Specjalne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności specjalnego dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku - w wieku \geq 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku rozpoczynania leczenia produktem Zydelig u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, ale zaleca się wzmożone monitorowanie działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Brak wystarczających danych do ustalenia zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W związku z tym, zalecana jest ostrożność w przypadku podawania produktu Zydelig w tej grupie pacjentów, jak również zaleca się wzmożone monitorowanie działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zydelig u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Zydelig należy przyjmować doustnie. Pacjentów należy poinformować, aby połykali tabletkę w całości. Tabletki powlekanej nie należy żuć ani rozgniatać. Tabletkę powlekaną można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie zakażenia

Leczenia produktem Zydelig nie należy rozpoczynać u pacjentów z jakimkolwiek objawami trwającego układowego zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego.

Podczas stosowania idelalazybu występowały ciężkie i zakończone zgonem zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV). Z tego powodu, wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalazybem, należy podawać leczenie profilaktyczne PJP i przez okres od 2 do 6 miesięcy po jego przerwaniu. Czas trwania profilaktyki po leczeniu należy określać na podstawie oceny klinicznej i może on uwzględniać czynniki ryzyka po stronie pacjenta, takie jak jednoczesne leczenie kortykosteroidami i długotrwała neutropenia (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w czasie leczenia w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony układu oddechowego. Należy poinformować pacjentów, aby natychmiast zgłaszali nowe objawy ze strony układu oddechowego.

Zalecane jest regularne kliniczne i laboratoryjne monitorowanie w kierunku zakażenia CMV u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku CMV w momencie rozpoczęcia leczenia idelalazybem lub z udokumentowanym w inny sposób zakażeniem CMV w wywiadzie. Należy dokładnie monitorować pacjentów z wiremią CMV bez powiązanych objawów klinicznych zakażenia CMV. U pacjentów z udokumentowaną wiremią CMV i objawami klinicznymi zakażenia CMV należy rozważyć przerwanie podawania idelalazybu aż do ustąpienia zakażenia. W przypadku uznania, że korzyści ze wznowienia podawania idelalazybu przewyższają zagrożenia, należy rozważyć wyprzedzające leczenie CMV.

Po zastosowaniu idelalazybu podczas wcześniejszej lub jednoczesnej terapii immunosupresyjnej zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML). U pacjentów z nowymi lub nasilającymi się już istniejącymi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi w diagnozie różnicowej należy rozważyć PML. W przypadku podejrzenia PML należy wykonać odpowiednie badania diagnostyczne i przerwać leczenie do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek

wątpliwości należy rozważyć konsultację neurologiczną oraz przeprowadzenie badań diagnostycznych w celu wykluczenia PML, w tym obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. MRI), najlepiej z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. CSF) na obecność DNA wirusa JC oraz powtórne badania neurologiczne.

Neutropenia

U pacjentów leczonych idelalizybem występowała związana z leczeniem neutropenia stopnia 3 lub 4, w tym gorączka neutropeniczna. U wszystkich pacjentów należy monitorować morfologię krwi co najmniej raz na 2 tygodnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia idelalizybem i co najmniej raz na tydzień u pacjentów z ANC poniżej 1 000 na mm³ (patrz punkt 4.2).

Działanie hepatotoksyczne

W badaniach klinicznych idelalizybu obserwowano zwiększenie aktywności AlAT i AspAT stopnia 3 i 4 (> 5 razy niż wartość GGN). Istnieją też doniesienia o przypadkach uszkodzenia komórek wątroby, w tym niewydolności wątroby. Zwiększenie aktywności aminotransferaz obserwowano zazwyczaj w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia i ustępowało po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.2). Wśród pacjentów, którzy kontynuowali leczenie idelalizybem w mniejszej dawce, u 26% doszło do ponownego zwiększenia aktywności AlAT/AspAT. W przypadku zwiększenia aktywności AlAT/AspAT stopnia 3 lub 4, należy przerwać leczenie produktem Zydelig i monitorować czynność wątroby. Leczenie można kontynuować w mniejszej dawce po osiągnięciu wartości dla stopnia 1 lub poniżej (aktywność AlAT/AspAT ≤ 3 x GGN).

Należy monitorować aktywność AlAT, AspAT i stężenie całkowitej bilirubiny u wszystkich pacjentów co 2 tygodnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie zgodnie ze wskazaniem klinicznym. W przypadku zaobserwowania zwiększenia aktywności AlAT i (lub) AspAT stopnia 2 lub powyżej, aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny całkowitej należy monitorować raz na tydzień aż do powrotu wartości do stopnia 1 lub poniżej.

Biegunka i (lub) zapalenie okrężnicy

Przypadki ciężkiego związanego z lekiem zapalenia okrężnicy występowały względnie późno (miesiące) po rozpoczęciu leczenia, czasem z szybko postępującym zaostrzeniem, ale ustępowały w ciągu kilku tygodni po jego przerwaniu i dodatkowym leczeniu objawowym (np. leki przeciwbiegunkowe, takie jak budezonid dojelitowy).

Doświadczenie związane z leczeniem pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit w wywiadzie jest bardzo ograniczone.

Zapalenie płuc i organizujące się zapalenie płuc

Zgłaszano przypadki zapalenia płuc i organizującego się zapalenia płuc (niektóre zakończone zgonem) związane z idelalizybem. W przypadku pacjentów, u których wystąpiły ciężkie choroby płuc, należy przerwać stosowanie idelalizybu i dokonać oceny pacjenta w celu wykrycia etiologii takiej choroby. W przypadku rozpoznania umiarkowanego lub ciężkiego objawowego zapalenia płuc lub organizującego się zapalenia płuc, należy rozpocząć odpowiednie leczenie i trwale przerwać stosowanie idelalizybu.

Ciężkie reakcje skórne

Stosowanie idelalizybu wiązało się z występowaniem zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznej nekrolizy naskórka oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespołu DRESS). Podczas stosowania idelalizybu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi powiązanych z tego typu schorzeniami zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka zakończone zgonem. W przypadku podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznej nekrolizy naskórka lub zespołu DRESS należy przerwać stosowanie idelalizybu, ocenić stan pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku potwierdzenia rozpoznania zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznej nekrolizy naskórka lub zespołu DRESS, należy na stałe zakończyć stosowanie idelalizybu.

Induktory CYP3A

Narażenie na idelalizyb może się zmniejszyć podczas jednoczesnego podawania induktorów CYP3A, takich jak ryfampicyna, fenytoina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub karbamazepina. W związku z tym, że zmniejszenie stężenia idelalizybu w osoczu może prowadzić do zmniejszenia jego skuteczności, należy unikać jednoczesnego podawania produktu Zydelig z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Substraty CYP3A

Główny metabolit idelalizybu GS-563117 jest silnym inhibitorem CYP3A4. W związku z tym idelalizyb może wchodzić w interakcje z produktami leczniczymi, które są metabolizowane z udziałem CYP3A, co może powodować zwiększenie stężeń takich produktów w surowicy (patrz punkt 4.5). W przypadku jednoczesnego stosowania idelalizybu z innym produktem leczniczym, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) tego produktu, w celu sprawdzenia zaleceń dotyczących jednoczesnego stosowania tego produktu z inhibitorami CYP3A4. Należy unikać jednoczesnego stosowania idelalizybu z substratami CYP3A powodującymi ciężkie i (lub) zagrażające życiu działania niepożądane (np. alfuzosyna, amiodaron, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, ergotamina, dihydroergotamina, kwetiapina, lowastatyna, symwastatyna, sylденаfil, midazolam, triazolam) i jeśli jest to możliwe należy stosować alternatywne produkty lecznicze, które są mniej wrażliwe na hamowanie CYP3A4.

Zaburzenia czynności wątroby

Zalecane jest wzmożone monitorowanie działań niepożądanych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ przewiduje się, że narażenie na lek będzie większe w tej grupie pacjentów - w szczególności wśród pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Badania kliniczne z idelalizybem nie obejmowały pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zalecana jest ostrożność w przypadku podawania produktu Zydelig w tej grupie pacjentów.

Przewlekłe zapalenie wątroby

Nie badano działania idelalizybu u pacjentów z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, w tym z wirusowym zapaleniem wątroby. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Zydelig u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania idelalizybu i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6.). Kobiety stosujące hormonalne metody antykoncepcji powinny równocześnie stosować metodę mechaniczną jako drugą metodę antykoncepcji, ponieważ obecnie nie wiadomo czy idelalizyb zmniejsza skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Idelalizyb jest metabolizowany głównie przez oksydazę aldehydową i w mniejszym stopniu przez CYP3A i glukuronidację (UGT1A4). Głównym metabolitem jest GS-563117, który nie jest farmakologicznie czynny. Idelalizyb i GS-563117 są substratami P-gp i BCRP.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę idelalizybu

Induktory CYP3A

W badaniu klinicznym interakcji wykazano, że jednoczesne podanie pojedynczej dawki 150 mg idelalizybu z ryfampicyną (silnym induktorem CYP3A) prowadziło do zmniejszenia AUC_{inf} idelalizybu o ~75%. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Zydelig z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A, takimi jak ryfampicyna, fenytoina, ziele dziurawca zwyczajnego lub karbamazepina, ponieważ może to prowadzić do zmniejszenia skuteczności (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A i (lub) P-gp

W badaniu klinicznym dotyczącym interakcji wykazano, że jednoczesne podanie pojedynczej dawki 400 mg idelalizybu z 400 mg ketokonazolu (silny inhibitor CYP3A, P-gp i BCRP) raz na dobę

prowadziło do zwiększenia C_{max} idelalazybu o 26% i zwiększenia AUC_{inf} idelalazybu o 79%. Nie uważa się za konieczne dostosowania dawki początkowej idelalazybu w przypadku podawania go z inhibitorami CYP3A i (lub) P-gp, ale zaleca się wzmożone monitorowanie działań niepożądanych.

Wpływ idelalazybu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Substraty CYP3A

Główny metabolit idelalazybu GS-563117 jest silnym inhibitorem CYP3A. W badaniu klinicznym dotyczącym interakcji wykazano, że jednoczesne podawanie idelalazybu z midazolamem (wrażliwym substratem CYP3A) prowadziło do zwiększenia C_{max} midazolamu o ~140% i zwiększenia AUC_{inf} midazolamu o ~440% z powodu hamowania CYP3A przez GS-563117. Jednoczesne podawanie idelalazybu z substratami CYP3A może zwiększać narażenie ogólnoustrojowe i zwiększać lub przedłużać ich aktywność terapeutyczną i działania niepożądane. Hamowanie CYP3A4 *in vitro* jest nieodwracalne i w związku z tym przewiduje się, że powrót do prawidłowej aktywności enzymów nastąpi kilka dni po przerwaniu stosowania idelalazybu.

Potencjalne interakcje idelalazybu z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi, które są substratami CYP3A, wymieniono w tabeli 1 („↑” oznacza wzrost). Przedstawiona lista nie jest ostateczna i ma służyć wyłącznie jako wskazówka. Zawsze należy zapoznać się z treścią ChPL innego produktu w celu sprawdzenia zaleceń dotyczących jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.4).

Tabela 1: Interakcje między idelalazybem i innymi produktami leczniczymi, które są substratami CYP3A

Produkt leczniczy	Przewidywany wpływ idelalazybu na stężenie leku	Zalecenia kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania z idelalazybem
ANTAGONIŚCI RECEPTORA ADRENERGICZNEGO ALFA 1		
Alfuzosyna	↑ stężenia w surowicy	Nie należy jednocześnie stosować idelalazybu z alfuzosyną.
LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Fentanyl, alfentanyl, metadon, buprenorfina i (lub) nalokson	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się uważne monitorowanie działań niepożądanych (np. depresja oddechowa, sedacja).
LEKI PRZECIWIARYTMICZNE		
Amiodaron, chinidyna	↑ stężenia w surowicy	Nie należy jednocześnie stosować idelalazybu z amiodaronem lub chinidyną.
Beprydyl, dyzopiramid, lidokaina	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie kliniczne.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE		
Inhibitory kinazy tyrozynowej, takie jak dasatynib i nilotynib, również winkrystyna i winblastyna	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się uważne monitorowanie tolerancji tych leków przeciwnowotworowych.
LEKI PRZECIWXAKRZEPOWE		
Warfaryna	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) podczas jednoczesnego stosowania idelalazybu i po zakończeniu leczenia idelalazybem.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
Karbamazepina	↑ stężenia w surowicy	Należy monitorować stężenie leku przeciwpadaczkowego.

Produkt leczniczy	Przewidywany wpływ idelalazybu na stężenie leku	Zalecenia kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania z idelalazybem
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Trazodon	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się ostrożne dostosowywane dawki leku przeciwdepresyjnego oraz monitorowanie odpowiedzi na lek przeciwdepresyjny.
LEKI PRZECIWDNIE MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	↑ stężenia w surowicy	Konieczne może być zmniejszenie dawki kolchicyny. Nie należy jednocześnie stosować idelalazybu z kolchicyną u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.
LEKI OBNIŻAJĄCE CIŚNIENIE TĘTNICZE KRWI		
Amlodypina, diltiazem, felodypina, nifedypina, nikardypina	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie kliniczne działania terapeutycznego i działań niepożądanych.
LEKI PRZECIWXAKAŻNE		
Leki przeciwgrzybicze		
Ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, worykonazol	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie kliniczne.
Leki stosowane w zakażeniach mykobakteryjnych		
Ryfabutyna	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się wzmożone monitorowanie działań niepożądanych związanych z ryfabutyną, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka.
Inhibitory proteazy HCV		
Boceprewir, telaprewir	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie kliniczne.
Antybiotyki makrolidowe		
Klarytromycyna, telitromycyna	↑ stężenia w surowicy	Nie ma konieczności dostosowywania dawki klarytromycyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] 60-90 ml/min). Zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów z CrCl < 90 ml/min. W przypadku pacjentów z CrCl < 60 ml/min należy rozważyć inne leczenie przeciwbakteryjne. Zaleca się monitorowanie kliniczne w przypadku stosowania telitromycyny.
LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE I (LUB) NEUROLEPTYKI		
Kwetiapina, pimozyd	↑ stężenia w surowicy	Nie należy jednocześnie stosować idelalazybu z kwetiapiną lub pimozydem. Można rozważyć alternatywne produkty lecznicze, takie jak olanzapina.

Produkt leczniczy	Przewidywany wpływ idelalazybu na stężenie leku	Zalecenia kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania z idelalazybem
ANTAGONIŚCI RECEPTORA ENDOTELINOWEGO		
Bozentan	↑ stężenia w surowicy	Należy zachować ostrożność, natomiast pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem toksyczności związanej z bozentanem.
ALKALOIDY SPORYSZU		
Ergotamina, dihydroergotamina	↑ stężenia w surowicy	Nie należy jednocześnie stosować idelalazybu z ergotaminą lub dihydroergotaminą.
LEKI POBUDZAJĄCE PERYSTALTYKĘ PRZEWODU POKARMOWEGO		
Cyzapryd	↑ stężenia w surowicy	Nie należy jednocześnie stosować idelalazybu z cyzaprydem.
GLIKOKORTYKOIDY		
Wziewne i (lub) donosowe kortykosteroidy: Budezonid, flutykazon	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie kliniczne.
Doustny budezonid	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie kliniczne wzmoczonych przedmiotowych i podmiotowych objawów działania kortykosteroidów.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-COA		
Lowastatyna, symwastatyna	↑ stężenia w surowicy	Nie należy jednocześnie stosować idelalazybu z lowastatyną lub symwastatyną.
Atorwastatyna	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie kliniczne i można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny. Można również rozważyć zmianę leku na prawastatynę, rozuwastatynę lub pyrawastatynę.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna, syrolimus, takrolimus	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie działania terapeutycznego.
WZIEWNY BETA AGONISTA		
Salmeterol	↑ stężenia w surowicy	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania salmeterolu i idelalazybu. Skojarzone stosowanie tych leków może powodować zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych związanych z salmeterolem, w tym wydłużenie odstępu QT, palpacje i tachykardię zatokową.

Produkt leczniczy	Przewidywany wpływ idelalizybu na stężenie leku	Zalecenia kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania z idelalizybem
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY		
Sildenafil	↑ stężenia w surowicy	Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego: nie należy jednocześnie stosować idelalizybu z sildenafiliem.
Tadalafil	↑ stężenia w surowicy	należy zachować ostrożność, w tym rozważyć zmniejszenie dawki, podczas jednoczesnego stosowania tadalafilu z idelalizybem.
Sildenafil, tadalafil	↑ stężenia w surowicy	Leczenie zaburzeń erekcji: konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności i można rozważyć zmniejszenie dawki przepisując sildenafil lub tadalafil z idelalizybem oraz należy wzmocnić monitorowanie działań niepożądanych.
LEKI USPOKAJAJĄCE I (LUB) NASENNE		
Midazolam (doustny), triazolam	↑ stężenia w surowicy	Nie należy jednocześnie stosować idelalizybu z midazolamem (doustnym) lub triazolamem.
Buspiron, klorazepan, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ stężenia w surowicy	Zaleca się monitorowanie stężenia leków uspokajających i (lub) nasennych oraz można rozważyć zmniejszenie dawki.

Substraty CYP2C8

Idelalizyb *in vitro* zarówno hamował jak i indukował CYP2C8, nie wiadomo jednak czy przekłada się to na działanie *in vivo* na substraty CYP2C8. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania produktu Zydelig z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, które są substratami CYP2C8 (paklitaksel).

Substraty enzymów indukowalnych (np. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 i UGT)

Idelalizyb *in vitro* był induktorem kilku enzymów i nie można wykluczyć ryzyka zmniejszonego narażenia i tym samym zmniejszonej skuteczności substratów enzymów indukowalnych, takich jak CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 i UGT. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania produktu Zydelig z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, które są substratami tych enzymów (warfaryna, fenytoina, S-mefenytoina).

Substraty BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i P-gp

Jednoczesne podawanie dawek wielokrotnych idelalizybu 150 mg dwa razy na dobę zdrowym osobom wiązało się z porównywalnym narażeniem na rozuwastatynę (AUC 90% CI: 87, 121) i digoksynę (AUC 90% CI: 98, 111), wskazując na brak istotnego klinicznie hamowania BCRP, OATP1B1/1B3 lub ogólnoustrojowej P-gp przez idelalizyb. Nie można wykluczyć ryzyka hamowania P-gp w żołądku i jelitach, które mogłyby prowadzić do zwiększonego narażenia na wrażliwe substraty dla jelitowego P-gp, takie jak eteksylan dabigatranu.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja

W oparciu o badania na zwierzętach, idelalizyb może powodować uszkodzenie płodu. Kobiety powinny zapobiegać zajściu w ciążę podczas przyjmowania produktu Zydelig i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. W związku z tym, kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania produktu Zydelig i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. Obecnie nie wiadomo, czy idelalizyb zmniejsza skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych i w związku z tym kobiety stosujące hormonalne metody antykoncepcji powinny równocześnie stosować jako drugą metodę antykoncepcji metodę mechaniczną.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania idelalizybu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Zydelig nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy idelalizyb i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Podczas leczenia produktem Zydelig należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu idelalizybu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wskazują na potencjalne szkodliwe działanie idelalizybu na płodność i rozwój płodu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Zydelig nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena działań niepożądanych jest oparta na dwóch badaniach fazy 3 (badanie 312-0116 i badanie 312-0119) i sześciu badaniach fazy 1 i 2. Badanie 312-0116 było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem, w którym 110 pacjentów z uprzednio leczoną PBL otrzymywało idelalizyb i rytuksymab. Ponadto 86 pacjentów z tego badania, których przydzielono losowo do otrzymywania placebo i rytuksymabu, w przedłużeniu badania (badanie 312-0117) otrzymywało idelalizyb w monoterapii. Badanie 312-0119 było randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem, w którym 173 pacjentów z uprzednio leczoną PBL otrzymywało idelalizyb i ofatumumab. Badania fazy 1 i 2 oceniały bezpieczeństwo stosowania idelalizybu u łącznie 536 pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, w tym u 400 pacjentów, którzy otrzymywali idelalizyb (wszystkie dawki) w monoterapii i u 136 pacjentów, którzy otrzymywali idelalizyb w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania idelalizybu w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab) podano w tabeli 2. Działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),

bardzo rzadko (< 1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, otrzymujących idelalizyb

Działanie niepożądane	Dowolny stopień	Stopień ≥ 3
<i>Zakażenia i zakażenia pasożytnicze</i>		
Zakażenia (w tym zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> i CMV)*	Bardzo często	Bardzo często
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		
Neutropenia	Bardzo często	Bardzo często
Limfocytoza**	Bardzo często	Bardzo często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		
Zapalenie płuc	Często	Często
Organizujące się zapalenie płuc****	Niezbyt często	Niezbyt często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Biegunka i (lub) zapalenie okrężnicy	Bardzo często	Bardzo często
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Bardzo często	Bardzo często
Uszkodzenie komórek wątroby	Często	Często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		
Wysypka***	Bardzo często	Często
Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka****	Rzadko	Rzadko
Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS)****	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Gorączka	Bardzo często	Często
<i>Badania diagnostyczne</i>		
Zwiększone stężenie trójglicerydów	Bardzo często	Często

* Obejmuje zakażenia oportunistyczne oraz zakażenia bakteryjne i wirusowe, takie jak zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli i posocznica.

** Limfocytoza wywołana przez idelalizyb nie powinna być uznana za progresję choroby, jeśli nie ma innych objawów klinicznych (patrz punkt 5.1).

*** Obejmuje zalecaną terminologię: uogólnione złuszczone zapalenie skóry, skórne reakcje polekowe, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamkową, wysypkę grudkową, swędzącą wysypkę, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, grudki skórne, plackowate zmiany na skórze i wysypkę złuszcżającą.

**** Obserwowane w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia (patrz punkt 4.4)

W badaniach klinicznych idelalizybu obserwowano ogólnie większą częstość występowania zakażeń, w tym zakażeń stopnia 3. i 4., w grupach otrzymujących idelalizyb w porównaniu z grupami kontrolnymi. Najczęściej obserwowano zakażenia układu oddechowego i posocznicy. W wielu przypadkach nie zidentyfikowano patogenu, jednak wśród zidentyfikowanych występowały patogeny konwencjonalne i oportunistyczne, w tym PJP i CMV. Prawie wszystkie przypadki PJP, w tym zakończone zgonem, wystąpiły przy braku profilaktyki PJP. Przypadki PJP były również odnotowywane po zakończeniu leczenia idelalizybem.

Wysypka

Wysypka miała zwykle przebieg lekki do umiarkowanego i prowadziła do przerwania leczenia u 2,1% pacjentów. W badaniach 312-0116/0117 i 312-0119 wysypka (zgłaszana jako uogólnione złuszcżające zapalenie skóry, skórne reakcje polekowe, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona,

wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, grudki skórne i plackowate zmiany na skórze) wystąpiła u 31,1% pacjentów, którzy otrzymywali idelalizyb i przeciwciało monoklonalne anty-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab) oraz u 8,2%, którzy otrzymywali tylko przeciwciało monoklonalne anty-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab). Spośród nich u 5,7% pacjentów otrzymujących idelalizyb i przeciwciało monoklonalne anty-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab) oraz u 1,5% otrzymujących tylko przeciwciało monoklonalne anty-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab) wystąpiła wysypka stopnia 3, natomiast u żadnego z pacjentów nie wystąpiło działanie niepożądane stopnia 4. Wysypka zwykle ustępowała po zastosowaniu leczenia, (np. sterydów podawanych miejscowo i (lub) doustnie, difenhydraminy), a w ciężkich przypadkach, po przerwaniu leczenia (patrz punkt 5.3, fototoksyczność).

Ciężkie reakcje skórne (patrz punkt 4.4)

Podczas stosowania idelalizybu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi (zawierającymi bendamustynę, rytuksymab, allopurynol, amoksycylinę i sulfametoksazol z trimetoprimem) powiązanych z tego typu schorzeniami, występowały przypadki zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznej nekrolizy naskórka i zespołu DRESS. Przypadki zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórka wystąpiły w pierwszym miesiącu stosowania tego skojarzenia oraz kończyły się zgonem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania konieczne jest monitorowanie pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8). Leczenie przedawkowania produktu Zydelig polega na ogólnym leczeniu wspomagającym, w tym monitorowaniu czynności życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01EM01

Mechanizm działania

Idelalizyb hamuje 3-kinazę fosfatydyloinozytoli p110 δ (PI3K δ), która wykazuje nadaktywność w B-komórkowych nowotworach złośliwych i ma podstawowe znaczenie dla wielu szlaków sygnalizacyjnych, które kierują proliferacją, przeżyciem, umiejscowieniem i retencją komórek nowotworowych w tkankach limfoidalnych i szpiku kostnym. Idelalizyb jest wybiórczym inhibitorem wiązania adenozylo-5'-trifosforanu (ATP) z domeną katalityczną PI3K δ , prowadząc do zahamowania fosforylacji fosfatydyloinozytoli, kluczowego lipidowego wtórnego przekaźnika i zapobieżenia fosforylacji Akt (kinazy białkowej B).

Idelalizyb indukuje apoptozę i hamuje proliferację w liniach komórkowych pochodzących ze złośliwych komórek B i w pierwotnych komórkach nowotworowych. Idelalizyb poprzez zahamowanie przekazywania sygnałów przez receptory chemokin CXCR4 i CXCR5, indukowane odpowiednio przez CXCL12 i CXCL13, hamuje osadzanie i retencję złośliwych komórek B w mikrośrodku nowotworu, w tym tkankach limfoidalnych i szpiku kostnym.

W badaniach klinicznych nie ustalono przyczyn rozwoju oporności na leczenie idelalizybem, które miałyby związek z mechanizmem działania. Nie jest planowana dalsza analiza tego zjawiska w bieżących badaniach nad nowotworami wywodzącymi się z komórek B.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrokardiografia

Działanie idelalizybu (150 mg i 400 mg) na odstęp QT/QTc oceniano w badaniu krzyżowym (ang. *cross-over*) z grupą kontrolną otrzymującą placebo i grupą kontrolną otrzymującą inną substancję czynną (moksyflokscyna 400 mg) z udziałem 40 zdrowych osób. W dawce 2,7-krotnie przekraczającej maksymalną zalecaną dawkę, idelalizyb nie prowadził do wydłużenia odstępu QT/QTc (tj. < 10 ms).

Limfocytoza

Obserwowano przemijające zwiększenie liczby limfocytów (tzn. zwiększenie o $\geq 50\%$ wobec wartości początkowej i powyżej bezwzględnej liczby limfocytów wynoszącej 5000/ μl) po rozpoczęciu leczenia idelalizybem. Może to wystąpić u około dwóch trzecich pacjentów z PBL leczonych idelalizybem w monoterapii i u jednej czwartej pacjentów z PBL leczonych idelalizybem w terapii skojarzonej. Taka wyodrębniona limfocytoza zaczyna się zwykle w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia idelalizybem i często wiąże się ze zmniejszeniem limfadenopatii. Wystąpienie takiej limfocytozy jest skutkiem działania farmakodynamicznego i nie powinno być uznane za progresję choroby, jeśli nie ma innych objawów klinicznych.

Skuteczność kliniczna w przewlekłej białaczce limfocytowej

Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem

Badanie 312-0116 było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem fazy 3 u 220 pacjentów z uprzednio leczoną PBL, wymagających leczenia, ale uznawanych za niekwalifikujących się do chemioterapii cytotoksycznej. Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do otrzymywania 8 cykli rytuksymabu (pierwszy cykl w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała [pc.], kolejne cykle w dawce 500 mg/m² pc.) w skojarzeniu z placebo podawanym doustnie dwa razy na dobę lub z idelalizybem 150 mg przyjmowanym dwa razy na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Mediana wieku wynosiła 71 lat (zakres: 47 do 92) z 78,2% pacjentów w wieku powyżej 65 lat; 65,5% to mężczyźni, 90,0% rasy białej; 64,1% w stadium III lub IV według Raia, a 55,9% w stadium C według Bineta. U większości pacjentów występowały niekorzystne cytogenetyczne czynniki prognostyczne: u 43,2% występowała delecja chromosomowa 17p i (lub) mutacja białka supresorowego nowotworów 53 (*TP53*), a 83,6% miało niezmutowane geny części zmiennej łańcuchów ciężkich immunoglobuliny (ang. *Immunoglobulin Heavy Chain Variable region*, IGHV). Mediana czasu od rozpoznania PBL do randomizacji wynosiła 8,5 roku. Pacjenci mieli medianę punktacji według skali skumulowanej oceny choroby (ang. *Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS) wynoszącą 8. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3,0. Prawie wszyscy pacjenci (95,9%) otrzymywali wcześniej przeciwciała monoklonalne anty-CD20. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia bez progresji (ang. *Progression Free Survival*, PFS). Wyniki skuteczności podsumowano w tabelach 3 i 4. Krzywą Kaplana-Meiera dotyczącą PFS przedstawiono na rysunku 1.

W porównaniu z rytuksymabem i placebo, leczenie idelalizybem i rytuksymabem prowadziło do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w samopoczuciu fizycznym, funkcjonowaniu społecznym, sprawności funkcjonalnej, jak również poprawy w ocenie według określonych dla białaczki podskal funkcjonalnej oceny leczenia nowotworów: białaczka (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*, FACT-LEU) oraz do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w zakresie

uczucia lęku, depresji i zwykłych czynności mierzonych według skali EuroQoL *Five-Dimensions* (EQ-5D).

Tabela 3: Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu 312-0116

	Idelalizyb + R N = 110	Placebo + R N = 110
PFS Mediana (miesiące) (95% CI)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,15 (0,09; 0,24)	
Wartość p	< 0,0001	
ORR* n (%) (95% CI)	92 (83,6%) (75,4; 90,0)	17 (15,5%) (9,3; 23,6)
Iloraz szans (95% CI)	27,76 (13,40; 57,49)	
Wartość p	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95% CI)	102/106 (96,2%) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7%) (2,7; 13,4)
Iloraz szans (95% CI)	225,83 (65,56; 777,94)	
Wartość p	< 0,0001	
OS[^] Mediana (miesiące) (95% CI)	NR (NR, NR)	20,8 (14,8; NR)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,34 (0,19; 0,60)	
Wartość p	0,0001	

CI: przedział ufności; R: rytuksymab; n: liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź; N: liczba pacjentów w grupie, NR: nieosiągnięte (ang. *Not Reached*). Analizy PFS, ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ang. *Overall Response Rate*, ORR) i odsetka odpowiedzi w węzłach chłonnych (ang. *Lymph Node Response Rate*, LNR) były oparte na ocenie niezależnej komisji rewizyjnej (ang. *Independent Review Committee*, IRC).

* ORR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. *Complete Response* CR) lub odpowiedź częściową (ang. *Partial Response*, PR) w oparciu o kryteria odpowiedzi na leczenie według wytycznych organizacji National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2013) i według Chesona (2012).

** LNR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ zmniejszenie sumy iloczynów największych prostopadłych średnic zmian wybranych jako wskaźnikowe. Do analizy tej włączono tylko pacjentów z oceną początkową i ≥ 1 wymierną oceną po punkcie początkowym.

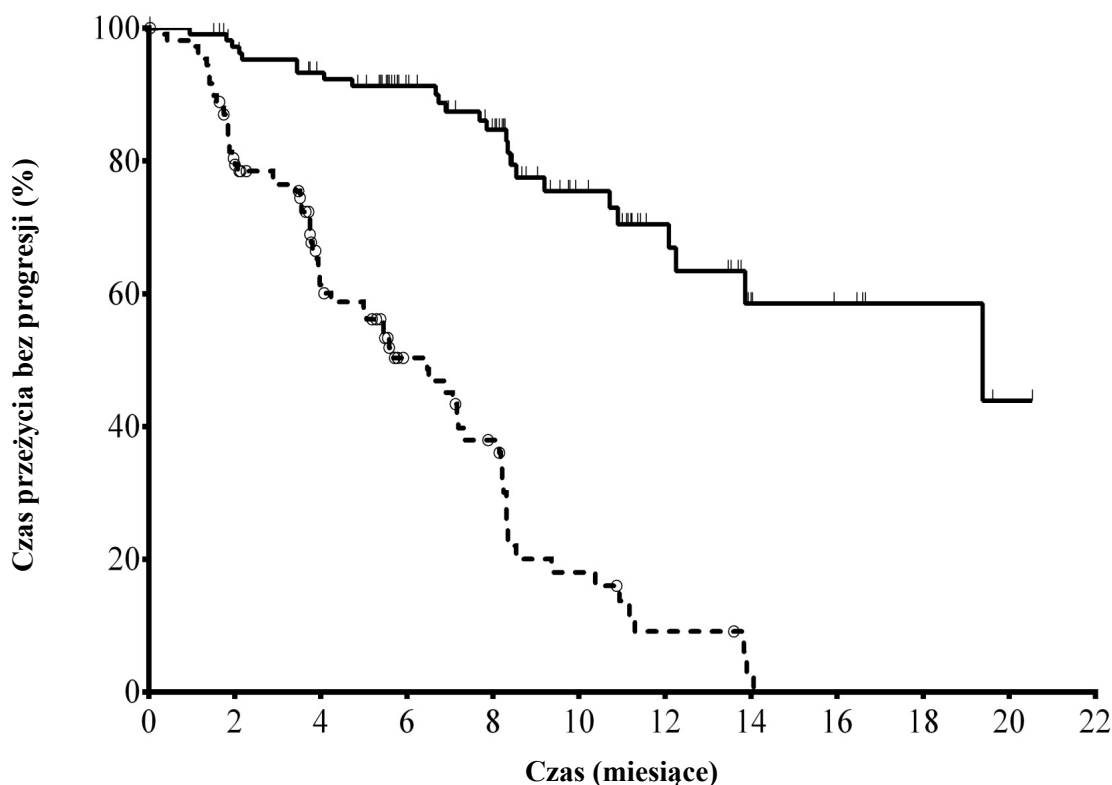
[^] analiza całkowitego czasu przeżycia (ang. *Overall Survival*, OS) obejmuje dane pacjentów, którzy otrzymywali placebo + R w badaniu 312-0116, a następnie otrzymywali idelalizyb w przedłużeniu badania, na podstawie analizy wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT).

Tabela 4: Podsumowanie PFS i odsetków odpowiedzi we wstępnie ustalonych podgrupach z badania 312-0116

	Idelalizyb + R N = 46	Placebo + R N = 49
Delecja 17p/mutacja TP53		
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95% CI)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
Niezmutowane IGHV	N = 91	N = 93
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95% CI)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1% (8,5; 24,0)
Wiek ≥ 65 lat	N = 89	N = 83
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95% CI)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

CI: przedział ufności; R: rytuksymab; N: liczba pacjentów w grupie, NR: nieosiągnięte (ang. *Not Reached*)

Rysunek 1: Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca PFS z badania 312-0116 (w grupach pacjentów wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



N objętych ryzykiem (zdarzenia)

Idelalizyb + 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)

Linia ciągła: idelalizyb + R (N = 110); linia przerywana: placebo + R (N = 110)

R: rytuksymab; N: liczba pacjentów w grupie

Analiza PFS była oparta na ocenie IRC. Odnośnie pacjentów z grupy otrzymującej placebo + R, podsumowanie obejmuje dane do pierwszego dawkowania idelalizybu w przedłużeniu badania.

Do badania 101-08/99 włączono 64 pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL, w tym 5 pacjentów z chłoniakiem z małych limfocytów (ang. *Small Lymphocytic Lymphoma*, SLL). Pacjenci otrzymywali idelalizyb 150 mg dwa razy na dobę i rytuksymab 375 mg/m² pc. co tydzień w 8 dawkach. Wartość ORR wynosiła 96,9%, w tym 12 CR (18,8%) i 50 PR (78,1%), łącznie z 3 CR i 6 PR wśród pacjentów z delecją 17p i(lub) mutacją *TP53* oraz 2 CR i 34 PR wśród pacjentów z niezmutowanym IGHV. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *Duration Of Response*, DOR).

Idelalizyb w skojarzeniu z ofatumumabem

Badanie 312-0119 było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym, prowadzonym w grupach równoległych badaniem fazy 3 u 261 pacjentów z uprzednio leczoną PBL, z mierzalnym powiększeniem węzłów chłonnych, wymagających leczenia, z progresją PBL < 24 miesiące po zakończeniu ostatniej wcześniejszej terapii. Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej idelalizyb w dawce 150 mg dwa razy na dobę i 12 infuzji ofatumumabu w ciągu 24 tygodni lub do grupy otrzymującej tylko 12 infuzji ofatumumabu w ciągu 24 tygodni. Pierwszą infuzję ofatumumabu podawano w dawce 300 mg i kontynuowano w dawce 1 000 mg w grupie otrzymującej idelalizyb i ofatumumab lub w dawce 2 000 mg w grupie otrzymującej tylko ofatumumab, łącznie 7 dawek z odstępem cotygodniowym, a następnie 4 dawki z odstępem co 4 tygodnie. Idelalizyb przyjmowano do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Mediana wieku wynosiła 68 lat (zakres: 61 do 74) z 64,0% pacjentów w wieku powyżej 65 lat; 71,3% to mężczyźni, 84,3% rasy białej; 63,6% w stadium III lub IV według Raia, a 58,2% w stadium C według Bineta. U większości pacjentów występowały niekorzystne cytogenetyczne czynniki prognostyczne: u 39,5% występowała delecja chromosomowa 17p i (lub) mutacja *TP53*, a 78,5% miało niezmutowane geny IGHV. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 7,7 roku. Pacjenci mieli medianę punktacji według CIRS wynoszącą 4. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3,0. Pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS. Wyniki skuteczności podsumowano w tabelach 5 i 6. Krzywą Kaplana-Meiera dotyczącą PFS przedstawiono na rysunku 2.

Tabela 5: Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu 312-0119

		Idelalizyb + O N = 174	Ofatumumab N = 87
PFS	Mediana (miesiące) (95% CI)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
	Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,27 (0,19; 0,39)	
	Wartość p	< 0,0001	
ORR*	n (%) (95% CI)	131 (75,3%) (68,2; 81,5)	16 (18,4%) (10,9; 28,1)
	Iloraz szans (95% CI)	15,94 (7,8; 32,58)	
	Wartość p	< 0,0001	
LNR**	n/N (%) (95% CI)	153/164 (93,3%) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4; 12,2)
	Iloraz szans (95% CI)	486,96 (97,91; 2424,85)	
	Wartość p	< 0,0001	
OS	Mediana (miesiące) (95% CI)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,9; NR)
	Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,74 (0,44; 1,25)	
	Wartość p	0,27	

CI: przedział ufności; O: ofatumumab; n: liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź; N: liczba pacjentów w grupie; NR: nieosiągnięte (ang. *Not Reached*). Analizy PFS, ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ang. *Overall Response Rate*, ORR) i odsetka odpowiedzi w węzłach chłonnych (ang. *Lymph Node Response Rate*, LNR) były oparte na ocenie niezależnej komisji rewizyjnej (ang. *Independent Review Committee*, IRC).

* ORR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. *Complete Response* CR) lub odpowiedź częściową (ang. *Partial Response*, PR) i utrzymywali odpowiedź przez co najmniej 8 tygodni.

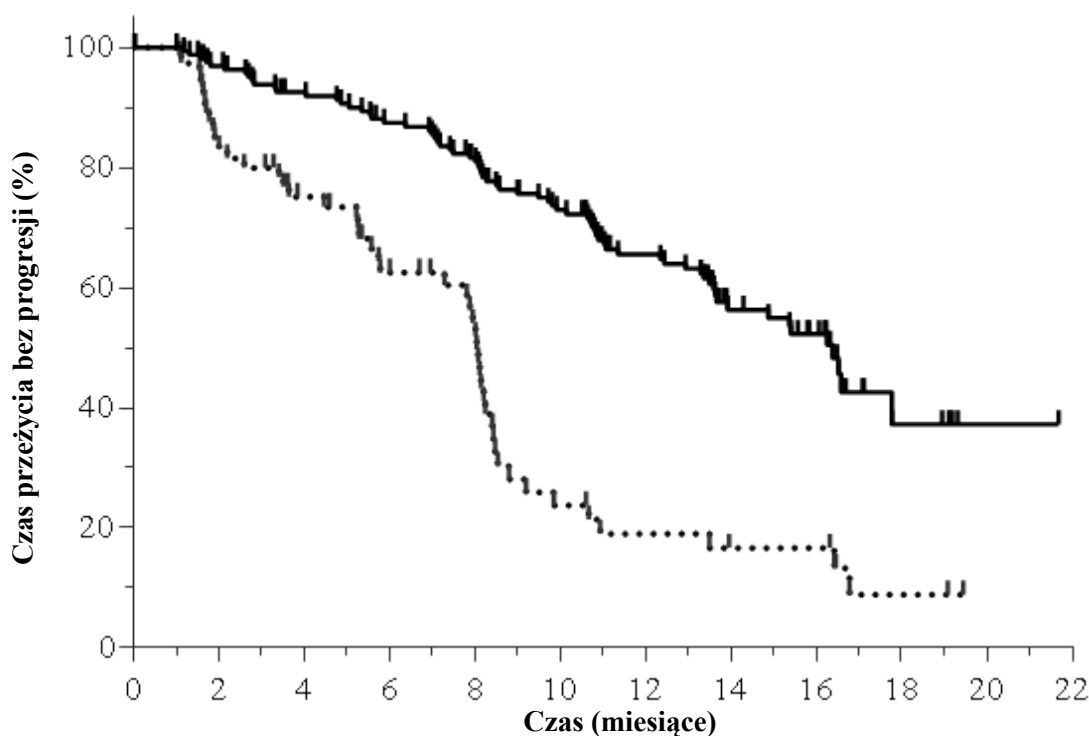
** LNR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ zmniejszenie sumy iloczynów największych prostopadłych średnic zmian wybranych jako wskaźnikowe. Do analizy tej włączono tylko pacjentów z oceną początkową i ≥ 1 wymierną oceną po punkcie początkowym.

Tabela 6: Podsumowanie PFS i odsetków odpowiedzi we wstępnie ustalonych podgrupach z badania 312-0119

	Idelalizyb + O N = 70	Ofatumumab N = 33
Delecja 17p/mutacja <i>TP53</i>		
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95% CI)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
Niezmutowane IGHV	N = 137	N = 68
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95% CI)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
Wiek ≥ 65 lat	N = 107	N = 60
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95% CI)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

CI: przedział ufności; O: ofatumumab; N: liczba pacjentów w grupie

Rysunek 2: Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca PFS z badania 312-0119 (w grupach pacjentów wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



N objętych ryzykiem (zdarzenia)

Idelalisyb + O	174 (0)	162 (6)	151 (13)	140 (22)	129 (31)	110 (45)	82 (57)	44 (67)	37 (70)	7 (76)	1 (76)	0 (76)
Ofatumumab	87 (0)	60 (14)	47 (21)	34 (30)	26 (34)	11 (49)	8 (51)	6 (52)	6 (52)	2 (54)	0 (54)	0 (54)

Linia ciągła: idelalisyb + O (N = 174), linia przerywana: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: liczba pacjentów w grupie

Skuteczność kliniczna w chłoniaku grudkowym

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność idelalisybu oceniano w jednoramiennym, wielośrodkowym badaniu klinicznym (badanie 101-09) z udziałem 125 pacjentów z B-komórkowym chłoniakiem nieziarniczym o powolnym przebiegu - indolentnym (ang. *Indolent non-Hodgkin Lymphoma*, iNHL, łącznie z: FL, n = 72; SLL, n = 28; chłoniak limfoplazmocytowy/makroglobulinemia Waldenströma [ang. *Lymphoplasmacytic Lymphoma/Waldenström Macroglobulinaemia*, LPL/WM], n = 10; i chłoniak strefy brzeżnej [ang. *Marginal Zone Lymphoma*, MZL], n = 15). Wszyscy pacjenci byli oporni na leczenie rytuksymabem i 124 z 125 pacjentów było opornych na leczenie co najmniej jednym czynnikiem alkilującym. Na ostatni schemat leczenia przed włączeniem do badania było opornych 112 (89,6%) pacjentów.

Spośród 125 pacjentów włączonych do badania 80 (64%) to mężczyźni, mediana wieku wynosiła 64 lata (zakres: 33 do 87) i 110 (89%) było rasy białej. Pacjenci otrzymywali 150 mg idelalisybu doustnie dwa razy na dobę do czasu potwierdzonej progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było ORR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali CR lub PR (w oparciu o zaktualizowane kryteria odpowiedzi na leczenie dla chłoniaka, ang. *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [Cheson]), a dla pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma odpowiedź minimalna - ang. *Minor Response*, MR (na podstawie oceny odpowiedzi dla makroglobulinemii Waldenströma, ang. *Response Assessment for Waldenström macroglobulinaemia* [Owen]). DOR było drugorzędowym punktem końcowym i było zdefiniowane jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (CR, PR lub MR) do pierwszej dokumentacji progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki skuteczności są podsumowane w tabeli 7.

Tabela 7: Podsumowanie danych skuteczności z badania 101-09 (ocena IRC)

Charakterystyka	Cała kohorta iNHL (N=125) n (%)	Podgrupa FL (N=72) n (%)
ORR*	72 (57,6%)	40 (55,6%)
95% CI	48,4–66,4	43,4–67,3
Kategoria odpowiedzi na leczenie*†		
CR	13 (10,4%)	12 (16,7%)
PR	58 (46,4%)	28 (38,9%)
Mediana DOR (miesiące) (95% CI)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NR)

CI: przedział ufności; n: liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź

NR: nieosiągnięte

* Odpowiedź określona przez niezależną komisję rewizyjną (IRC), gdzie ORR = odpowiedź całkowita (CR) + odpowiedź częściowa (PR) + minimalna odpowiedź (MR) u pacjentów z WM.

† W całej kohorcie iNHL 1 pacjent (0,6%) z WM wykazał najlepszą odpowiedź ogólną MR

Mediana wartości DOR dla wszystkich pacjentów wynosiła 12,5 miesiąca (12,5 miesiąca dla pacjentów z SLL, 11,8 miesiąca dla pacjentów z FL, 20,4 miesiąca dla pacjentów z LPL/WM i 18,4 miesiąca dla pacjentów z MZL). Spośród 122 pacjentów z mierzalnymi węzłami chłonnymi w punkcie początkowym i po punkcie początkowym 71 pacjentów (58,2%) uzyskało $\geq 50\%$ zmniejszenie w porównaniu z punktem początkowym sumy iloczynów średnic zmian wybranych jako wskaźnikowe. Spośród 53 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, 41 (32,8%) miało stabilną chorobę, 10 (8,0%) miało postępującą chorobę i 2 (1,6%) nie podlegało ocenie. Mediana OS, w tym długoterminowa kontrola dla wszystkich 125 uczestników, wynosiła 48,6 miesiąca. Mediana OS, w tym długoterminowa kontrola dla wszystkich uczestników z FL, wynosiła 61,2 miesiąca.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego idelalizybu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów z dojrzałych komórek B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki idelalizybu maksymalne stężenie w osoczu obserwowano po upływie 2 do 4 godzin po podaniu dawki z pożywieniem i po upływie 0,5 do 1,5 godziny po podaniu na czczo.

Po podaniu idelalizybu w dawce 150 mg dwa razy na dobę, średnie wartości (zakres) C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 1 953 (272; 3 905) ng/ml i 10 439 (2 349; 29 315) ng•h/ml dla idelalizybu i 4 039 (669; 10 897) ng/ml i 39 744 (6 002; 119 770) ng•h/ml dla GS-563117. Narażenie na idelalizybu w osoczu (C_{max} i AUC) jest mniej więcej proporcjonalne do dawki w zakresie od 50 mg do 100 mg i mniej niż proporcjonalne do dawki większej niż 100 mg.

Wpływ pożywienia

W porównaniu z podaniem na czczo, podanie idelalizybu w postaci kapsułki z wczesnej fazy programu rozwoju produktu leczniczego z pożywieniem o dużej zawartości tłuszczów, nie prowadziło do zmiany C_{max} , lecz do 36% zwiększenia średniego AUC_{inf}. Idelalizybu można podawać niezależnie od przyjmowania pożywienia.

Dystrybucja

Idelalizyb wiąże się w 93% do 94% z białkami osocza ludzkiego w stężeniach obserwowanych klinicznie. Stosunek średniego stężenia w osoczu do stężenia we krwi wynosił około 0,5. Pozorna objętość dystrybucji dla idelalizybu (średnia) wynosiła około 96 l.

Metabolizm

Idelalizyb jest metabolizowany głównie przez oksydazę aldehydową i w mniejszym stopniu przez CYP3A i UGT1A4. Główny i jedyny krążący we krwi metabolit GS-563117 jest nieaktywny wobec PI3Kδ.

Eliminacja

Okres półtrwania idelalizybu w końcowej fazie eliminacji wynosił 8,2 (zakres: 1,9; 37,2) godziny, a pozorny klirens idelalizybu wynosił 14,9 (zakres: 5,1; 63,8) l/h po podaniu doustnym w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 150 mg znakowanego [¹⁴C] idelalizybu około 78% było wydalone z kałem i 15% z moczem. Niezmieniony idelalizyb stanowił 23% całkowitej radioaktywności stwierdzonej w moczu w ciągu 48 godzin i 12% całkowitej radioaktywności stwierdzonej w kale w ciągu 144 godzin.

Dane dotyczące interakcji *in vitro*

Dane *in vitro* wskazują na to, że idelalizyb nie jest inhibitorem enzymów metabolizujących CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A lub UGT1A1 lub transporterów OAT1, OAT3 lub OCT2.

GS-563117 nie jest inhibitorem enzymów metabolizujących CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub UGT1A1 lub transporterów P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 lub OCT2.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć i rasa

Analiza populacyjna farmakokinetyki wykazała, że płeć i rasa nie miały klinicznie istotnego wpływu na narażenie na idelalizyb lub GS-563117.

Osoby w podeszłym wieku

Analiza populacyjna farmakokinetyki, porównująca pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starszych) z młodszymi pacjentami, wykazała, że wiek nie miał klinicznie istotnego wpływu na narażenie na idelalizyb lub GS-563117.

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania idelalizybu z udziałem zdrowych osób i osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany CrCl od 15 do 29 ml/min). Po podaniu pojedynczej dawki 150 mg nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian narażenia na idelalizyb lub GS-563117 u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z osobami zdrowymi.

Zaburzenia czynności wątroby

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania idelalizybu z udziałem zdrowych osób i osób z umiarkowanymi (stopień B w klasyfikacji Childa-Pugha) lub z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w klasyfikacji Childa-Pugha). Po podaniu pojedynczej dawki 150 mg, wartość AUC idelalizybu (wartość całkowita, tj. związanego i niezwiązanego idelalizybu) była o ~60% większa u osób z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do takich osób z grupy kontrolnej. Wartość AUC idelalizybu (niezwiązanego) po uwzględnieniu różnic w wiązaniu białek, była o ~80% (1,8 razy) większa u osób z umiarkowanymi i o ~152% (2,5 razy) większa u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do takich osób z grupy kontrolnej.

Dzieci i młodzież

Nie określono farmakokinetyki idelalizybu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Idelalizyb powodował zmniejszenie liczby limfocytów w śledzionie, grasicy, węzłach chłonnych i tkance limfatycznej przewodu pokarmowego. Ogólnie, w większym stopniu dotyczyło to obszarów zależnych od limfocytów B niż obszarów zależnych od limfocytów T. U szczurów idelalizyb może hamować odpowiedzi przeciwciała zależnego od limfocytów T. Idelalizyb nie hamował jednak normalnej odpowiedzi gospodarza na *Staphylococcus aureus* oraz nie nasilał działania mielosupresyjnego cyklofosfamidu. Nie uważa się, by idelalizyb miał szerokie działanie immunosupresyjne.

Idelalizyb indukował zmiany zapalne zarówno u szczurów jak i u psów. W badaniach na szczurach i psach trwających do 4 tygodni, obserwowano martwicę wątroby przy odpowiednio 7 i 5-krotności narażenia człowieka, na podstawie AUC. Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy było powiązane z martwicą wątroby u psów, ale nie było obserwowane u szczurów. Nie obserwowano zaburzeń czynności wątroby ani przewlekłego zwiększenia aktywności aminotransferaz u szczurów i psów w badaniach 13-tygodniowych i dłuższych.

Genotoksyczność

Idelalizyb nie indukował mutacji w teście mutagenności bakteryjnej (teście Ames), nie wykazywał działania klastogennego w teście aberracji chromosomowej *in vitro* przy użyciu limfocytów z ludzkiej krwi obwodowej ani nie wykazywał działania genotoksycznego w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczura.

Rakotwórczość

Potencjał rakotwórczy idelalizybu poddano ocenie w 26-tygodniowym badaniu przeprowadzonym na transgenicznym myszku RasH2 oraz w 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach. Idelalizyb nie miał działania rakotwórczego u myszy po ekspozycji do 1,4/7,9 (samce/samice) razy większej w porównaniu z ekspozycją u pacjentów z nowotworami hematologicznymi, którym podawano zalecaną dawkę 150 mg dwa razy na dobę. Związane z dawką zwiększenie częstości występowania guzów z wysp trzustki zaobserwowano u niewielkiej liczby samców szczurów po ekspozycji do 0,4 razy większej w porównaniu z ekspozycją u człowieka po zalecanej dawce; podobnych wyników nie zaobserwowano u samic szczurów, u których margines ekspozycji wynosił 0,62 raza.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję i rozwój

W badaniu rozwoju zarodkowego i płodowego na szczurach obserwowano zwiększenie liczby poronień po zagnieżdzeniu, wady rozwojowe (brak kręgów ogonowych i w niektórych przypadkach również kręgów krzyżowych), zmiany kośćca i mniejszą masę płodów. Wady rozwojowe obserwowano przy narażeniu równym 12-krotności narażenia człowieka i większym, na podstawie AUC. Nie badano wpływu na rozwój zarodkowy i płodowy drugiego gatunku.

Obserwowano degenerację kanalików nasiennych w jądrach w 2- do 13-tygodniowych badaniach z podaniem wielokrotnym u psów i szczurów, czego nie obserwowano w przypadku badań 26-tygodniowych i dłuższych. W badaniu płodności samców szczurów obserwowano zmniejszenie masy najądrzy i jąder, ale nie obserwowano działań niepożądanych wpływających na krycie lub płodność ani na degenerację lub zanik spermatogenezy. Płodność samic szczurów pozostawała bez zmian.

Fototoksyczność

Ocena potencjalnego fototoksycznego działania idelalizybu przeprowadzona na linii komórkowej mysich embrionalnych fibroblastów BALB/c 3T3 była niejednoznaczna, ze względu na cytotoksyczność w badaniach *in vitro*. Główny metabolit GS-563117 może zwiększać fototoksyczność, kiedy komórki są równocześnie wystawione na działanie promieniowania UVA. Istnieje potencjalne ryzyko, że idelalizyb za pośrednictwem swojego głównego metabolitu GS-563117, może powodować fototoksyczność u pacjentów poddawanych leczeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Kroskarmeloza sodowa
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Makrogol 3350 (E1521)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553B)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierająca 60 tabletek powlekanych i watę poliestrową.

W każdym tekturowym pudełku znajduje się 1 butelka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/938/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 kwietnia 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 8 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OZNAKOWANIE TEKSTUROWEGO PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zydelig 100 mg tabletki powlekane
idelalizybu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg idelalizybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110), patrz ulotka w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/938/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zydelig 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OZNAKOWANIE BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zydelig 100 mg tabletki powlekane
idelalizybu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg idelalizybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110), patrz ulotka w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/938/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OZNAKOWANIE TEKSTUROWEGO PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zydelig 150 mg tabletki powlekane
idelalizybu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg idelalizybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/938/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zydelig 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**OZNAKOWANIE BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zydelig 150 mg tabletki powlekane
idelalizyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg idelalizybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/938/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zydelig 100 mg tabletki powlekane idelalizyb

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zydelig i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zydelig
3. Jak przyjmować lek Zydelig
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zydelig
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zydelig i w jakim celu się go stosuje

Lek Zydelig jest lekiem stosowanym w leczeniu raka, który zawiera substancję czynną idelalizyb. Jego działanie polega na blokowaniu aktywności enzymu biorącego udział w mnożeniu się oraz przeżyciu pewnych białych krwinek, zwanych limfocytami. Enzym ten jest zbyt aktywny w niektórych zmienionych rakowo białych krwinkach - lek Zydelig poprzez blokowanie tego enzymu zabija komórki rakowe i zmniejsza ich liczbę.

Lek Zydelig można stosować w leczeniu dwóch różnych, poniższych rodzajów raka u dorosłych.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest rakiem pewnego rodzaju białych krwinek, zwanych limfocytami B. W przebiegu tej choroby limfocyty mnożą się zbyt szybko i żyją zbyt długo, przez co zbyt duża ich liczba krąży we krwi.

W przebiegu PBL leczenie lekiem Zydelig jest stosowane w skojarzeniu z innym lekiem (rytuksymabem) u pacjentów, u których występują określone czynniki wysokiego ryzyka lub u pacjentów, u których występuje nawrót raka po co najmniej jednym wcześniejszym rodzaju leczenia.

Chłoniak grudkowy

Chłoniak grudkowy (ang. *Follicular Lymphoma*, FL) jest rakiem pewnego rodzaju białych krwinek, zwanych limfocytami B. W przebiegu chłoniaka grudkowego limfocyty B mnożą się zbyt szybko i żyją zbyt długo, przez co występuje zbyt duża ich liczba w węzłach chłonnych. W przebiegu FL lek Zydelig jest stosowany sam u pacjentów, u których rak nie odpowiadał na dwa wcześniejsze rodzaje leczenia przeciwnowotworowego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zydelig

Kiedy nie przyjmować leku Zydelig

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na idelalizyb lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
→ **Należy omówić to z lekarzem**, jeśli dotyczy to pacjenta.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zydelig należy omówić to z lekarzem. Należy poinformować lekarza:

- jeśli pacjent ma chorobę wątroby,
- jeśli pacjent ma inne stany chorobowe lub infekcję (zwłaszcza zakażenie lub gorączkę).

U pacjentów przyjmujących lek Zydelig występowały ciężkie i zakończone zgonem zakażenia. W czasie przyjmowania leku Zydelig należy przyjmować dodatkowy lek, dostarczony przez lekarza, w celu zapobiegania jednemu z rodzajów zakażeń. Lekarz będzie obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zakażenia. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli podczas przyjmowania leku Zydelig pacjent się rozchoruje (zwłaszcza w przypadku wystąpienia gorączki, kaszlu lub trudności z oddychaniem).

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli pacjent lub inna osoba zauważy u pacjenta: utratę pamięci, problemy z myśleniem, trudności w chodzeniu lub utratę wzroku. Objawy te mogą być następstwem bardzo rzadkiego, lecz ciężkiego zakażenia mózgu, które może powodować zgon (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia lub PML).

Konieczne będzie przeprowadzanie regularnych badań krwi u pacjenta przed zastosowaniem i w czasie stosowania leku Zydelig. Ma to na celu sprawdzenie, czy u pacjenta nie występuje zakażenie, czy czynność wątroby jest prawidłowa i czy morfologia krwi jest prawidłowa. Jeśli będzie to konieczne, lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia na jakiś czas przed ponownym rozpoczęciem leczenia taką samą lub mniejszą dawką leku. Lekarz może również zdecydować o trwałym przerwaniu leczenia lekiem Zydelig.

Lek Zydelig może powodować ciężką biegunkę. W przypadku pojawienia się pierwszych oznak biegunki, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Lek Zydelig może powodować zapalenie płuc. Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku:

- wystąpienia lub nasilenia kaszlu,
- wystąpienia duszności lub trudności z oddychaniem.

Zgłaszano ciężkie zmiany skórne w postaci pęcherzy, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), związane z leczeniem idelalizybem. Jeśli wystąpi którykolwiek z objawów wymienionych w punkcie 4., należy przerwać stosowanie idelalizybu i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną.

Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku:

- wystąpienia zaczerwienienia skóry lub pęcherzy na skórze,
- wystąpienia obrzęku lub pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i (lub) oczu.

Badania laboratoryjne mogą wykazać zwiększenie liczby białych krwinek (zwanymi limfocytami) we krwi pacjenta w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. Zwiększenie to jest spodziewane i może utrzymywać się przez kilka miesięcy. Nie oznacza to, że u pacjenta doszło to pogorszenia raka krwi. Lekarz sprawdzi morfologię krwi pacjenta przed rozpoczęciem lub podczas leczenia lekiem Zydelig;

w rzadkich przypadkach może być konieczne podanie pacjentowi dodatkowego leku. Należy porozmawiać z lekarzem na temat znaczenia wyników badań.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ jego stosowanie nie było badane w tej grupie wiekowej.

Lek Zydelig a inne leki

Leku Zydelig nie należy stosować z żadnymi innymi lekami, chyba że lekarz powiedział pacjentowi, że jest to bezpieczne.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to niezwykle ważne, ponieważ stosowanie więcej niż jednego leku w tym samym czasie, może nasilać lub osłabiać działanie tych leków.

Przyjmowanie leku Zydelig z określonymi lekami może spowodować, że leki te nie będą działały prawidłowo, lub może nasilić ich działania niepożądane. W szczególności należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- **alfuzosyna**, lek stosowany w leczeniu powiększonego gruczołu krokowego,
- **dabigatran, warfaryna**, leki stosowane do rozrzedzania krwi,
- **amiodaron, beprydyl, dyzopiramid, lidokaina, chinidyna**, leki stosowane w leczeniu chorób serca,
- **dihydroergotamina, ergotamina**, leki stosowane w leczeniu migrenowych bólów głowy,
- **cyzapryd**, lek stosowany w celu złagodzenia pewnych zaburzeń żołądkowych,
- **pimozyd**, lek stosowany w leczeniu zaburzeń myśli lub emocji,
- **midazolam, triazolam**, leki przyjmowane doustnie w celu ułatwienia zasypiania i (lub) zmniejszenia lęku,
- **kwetiapina**, lek stosowany w leczeniu schizofrenii, zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i zaburzeń depresyjnych,
- **amlodypina, diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina**, leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi i chorób serca,
- **bozentan**, lek stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego,
- **syldenafil, tadalafil**, leki stosowane w leczeniu impotencji i nadciśnienia płucnego - choroby płuc, która powoduje trudności w oddychaniu,
- **budezonid, flutykazon**, leki stosowane w leczeniu kataru siennego i astmy oraz **salmeterol**, stosowany w leczeniu astmy,
- **ryfabutyna**, lek stosowany w terapii zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy,
- **itakonazol, ketokonazol, posakonazol, worykonazol**, leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych,
- **boceprewir, telaprewir**, leki stosowane w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu C,
- **karbamazepina, S-mefenytolina, fenytoina**, leki stosowane w zapobieganiu napadom drgawkowym,
- **ryfampicyna**, lek stosowany w zapobieganiu i leczeniu gruźlicy i innych zakażeń
- **ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)**, lek ziołowy stosowany w depresji i lęku,
- **alfentanyl, fentanyl, metadon, buprenorfina/nalokson**, leki stosowane do uśmierzania bólu,
- **cyklosporyna, syrolimus, takrolimus**, leki stosowane w celu kontrolowania odpowiedzi układu immunologicznego organizmu po przeszczepie,
- **kolchicyna**, lek stosowany w terapii dny moczanowej,
- **trazodon**, lek stosowany w leczeniu depresji,
- **bupiron, klorazepan, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, leki stosowane w leczeniu zaburzeń układu nerwowego,

- **dasatynib, nilotynib, paklitaksel, winblastyna, winkrystyna**, leki stosowane w leczeniu raka,
- **doustne lub implantowane hormonalne środki antykoncepcyjne**, stosowane w celu zapobieżenia ciąży,
- **klarytromycyna, telitromycyna**, leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych,
- **atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna**, leki zmniejszające stężenie cholesterolu.

Lek Zydelig może być przepisany w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu PBL. Bardzo ważne jest również zapoznanie się z treścią ulotek dołączonych do opakowań tych leków.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących leków przyjmowanych przez pacjenta należy zwrócić się do lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- **Leku Zydelig nie należy stosować w czasie ciąży.** Brak informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego leku u ciężarnych kobiet.
- **Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby nie zajść w ciążę** podczas terapii lekiem Zydelig i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia.
- **Lek Zydelig może zmniejszać skuteczność „pigułki” antykoncepcyjnej i implantowanych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.** Konieczne jest stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji, takiej jak prezerwatywa lub „spirala” podczas terapii lekiem Zydelig i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia.
- **Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę.**

Pacjentka nie powinna karmić piersią podczas przyjmowania leku Zydelig. Jeśli pacjentka obecnie karmi piersią, powinna skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia. Nie wiadomo, czy substancja czynna leku Zydelig przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Zydelig miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Zydelig zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110)

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma uczulenie na żółcień pomarańczową FCF (E110). Lek Zydelig zawiera żółcień pomarańczową FCF, która może powodować reakcje alergiczne.

3. Jak przyjmować lek Zydelig

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka to 150 mg doustnie dwa razy na dobę. Jeśli jednak u pacjenta wystąpiły określone działania niepożądane, lekarz może zmniejszyć dawkę do 100 mg dwa razy na dobę.

Lek Zydelig można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia.

Tabletkę należy połknąć w całości. Nie należy rozgryzać lub kruszyć tabletki. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma problemy z połykaniem tabletek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Zydelig

W przypadku pomyłkowego przyjęcia dawki leku Zydelig większej niż zalecana, ryzyko działań niepożądanych tego leku może być zwiększone (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem ratunkowym w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą butelkę i niniejszą ulotkę dla pacjenta, aby móc pokazać jaki lek pacjent przyjął.

Pominięcie przyjęcia leku Zydelig

Należy dołożyć starań, by nie pomijać dawki leku Zydelig. Jeśli pacjent pominął dawkę i upłynęło mniej niż 6 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, należy natychmiast przyjąć pominiętą dawkę. Następnie jak zwykle przyjąć następną dawkę. Jeśli pacjent pominął dawkę i upłynęło więcej niż 6 godzin, należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

Pacjent nie powinien przerywać stosowania leku Zydelig

Pacjent nie powinien przerywać stosowania tego leku z wyjątkiem, gdy zalecił to lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne.

W przypadku wystąpienia któregoś z poniższych, należy PRZERWAĆ przyjmowanie leku Zydelig i natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną:

- zaczerwienione plamy na tułowie, niewielkie, ograniczone zmiany barwy skóry, często z położonymi w ich środku pęcherzami, oddzielanie się naskórka, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i w obrębie oczu. Występowanie takich poważnych wysypek skórnych mogą poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka),
- wysypka z zajęciem znacznej powierzchni skóry, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (zespół DRESS).

Inne działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- biegunka i(lub) zapalenie jelita grubego,
- wysypka,
- zmiany liczby białych krwinek,
- zakażenie,
- gorączka.

Badania krwi mogą również wykazać:

- zwiększone stężenie tłuszczów we krwi.

Częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zapalenie płuc,
- uszkodzenie wątroby.

Badania krwi mogą również wykazać:

- zwiększone stężenie tłuszczów we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zydelig

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zydelig

- **Substancją czynną leku jest idelalizyb.** Każda tabletką powlekana zawiera 100 mg idelalizybu.

- **Pozostałe składniki to:**

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokryształiczna, hydroksypropyloceluloza (E463), kroscarmeloza sodowa, karboksymetyloskrobia sodowa, magnezu stearynian.

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy (E1203), makrogol 3350 (E1521), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553B), żółcień pomarańczowa FCF (E110) (patrz punkt 2 „*Informacje ważne przed przyjęciem leku Zydelig*”).

Jak wygląda lek Zydelig i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane to pomarańczowe, owalne tabletki z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „100” na drugiej stronie.

Dostępna jest następująca wielkość opakowania: pudełko zewnętrzne zawierające 1 plastikową butelkę z 60 tabletkami powlekanymi.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zydelig 150 mg tabletki powlekane idelalizyb

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zydelig i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zydelig
3. Jak przyjmować lek Zydelig
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zydelig
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zydelig i w jakim celu się go stosuje

Lek Zydelig jest lekiem stosowanym w leczeniu raka, który zawiera substancję czynną idelalizyb. Jego działanie polega na blokowaniu aktywności enzymu biorącego udział w mnożeniu się oraz przeżyciu pewnych białych krwinek, zwanych limfocytami. Enzym ten jest zbyt aktywny w niektórych zmienionych rakowo białych krwinkach - lek Zydelig poprzez blokowanie tego enzymu zabija komórki rakowe i zmniejsza ich liczbę.

Lek Zydelig można stosować w leczeniu dwóch różnych, poniższych rodzajów raka u dorosłych.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest rakiem pewnego rodzaju białych krwinek, zwanych limfocytami B. W przebiegu tej choroby limfocyty mnożą się zbyt szybko i żyją zbyt długo, przez co zbyt duża ich liczba krąży we krwi.

W przebiegu PBL leczenie lekiem Zydelig jest stosowane w skojarzeniu z innym lekiem (rytuksymabem) u pacjentów, u których występują określone czynniki wysokiego ryzyka lub u pacjentów, u których występuje nawrót raka po co najmniej jednym wcześniejszym rodzaju leczenia.

Chłoniak grudkowy

Chłoniak grudkowy (ang. *Follicular Lymphoma*, FL) jest rakiem pewnego rodzaju białych krwinek, zwanych limfocytami B. W przebiegu chłoniaka grudkowego limfocyty B mnożą się zbyt szybko i żyją zbyt długo, przez co występuje zbyt duża ich liczba w węzłach chłonnych. W przebiegu FL lek Zydelig jest stosowany sam u pacjentów, u których rak nie odpowiadał na dwa wcześniejsze rodzaje leczenia przeciwnowotworowego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zydelig

Kiedy nie przyjmować leku Zydelig

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na idelalizyb lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
→ **Należy omówić to z lekarzem**, jeśli dotyczy to pacjenta.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zydelig należy omówić to z lekarzem. Należy poinformować lekarza:

- jeśli pacjent ma chorobę wątroby,
- jeśli pacjent ma inne stany chorobowe lub infekcję (zwłaszcza zakażenie lub gorączkę).

U pacjentów przyjmujących lek Zydelig występowały ciężkie i zakończone zgonem zakażenia. W czasie przyjmowania leku Zydelig należy przyjmować dodatkowy lek, dostarczony przez lekarza, w celu zapobiegania jednemu z rodzajów zakażeń. Lekarz będzie obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zakażenia. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli podczas przyjmowania leku Zydelig pacjent się rozchoruje (zwłaszcza w przypadku wystąpienia gorączki, kaszlu lub trudności z oddychaniem).

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli pacjent lub inna osoba zauważy u pacjenta: utratę pamięci, problemy z myśleniem, trudności w chodzeniu lub utratę wzroku. Objawy te mogą być następstwem bardzo rzadkiego, lecz ciężkiego zakażenia mózgu, które może powodować zgon (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia lub PML).

Konieczne będzie przeprowadzanie regularnych badań krwi u pacjenta przed zastosowaniem i w czasie stosowania leku Zydelig. Ma to na celu sprawdzenie, czy u pacjenta nie występuje zakażenie, czy czynność wątroby jest prawidłowa i czy morfologia krwi jest prawidłowa. Jeśli będzie to konieczne, lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia na jakiś czas przed ponownym rozpoczęciem leczenia taką samą lub mniejszą dawką leku. Lekarz może również zdecydować o trwałym przerwaniu leczenia lekiem Zydelig.

Lek Zydelig może powodować ciężką biegunkę. W przypadku pojawienia się pierwszych oznak biegunki, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Lek Zydelig może powodować zapalenie płuc. Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku:

- wystąpienia lub nasilenia kaszlu,
- wystąpienia duszności lub trudności z oddychaniem.

Zgłaszano ciężkie zmiany skórne w postaci pęcherzy, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), związane z leczeniem idelalizybem. Jeśli wystąpi którykolwiek z objawów wymienionych w punkcie 4., należy przerwać stosowanie idelalizybu i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną.

Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku:

- wystąpienia zaczerwienienia skóry lub pęcherzy na skórze,
- wystąpienia obrzęku lub pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i (lub) oczu.

Badania laboratoryjne mogą wykazać zwiększenie liczby białych krwinek (zwanymi limfocytami) we krwi pacjenta w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. Zwiększenie to jest spodziewane i może utrzymywać się przez kilka miesięcy. Nie oznacza to, że u pacjenta doszło to pogorszenia raka krwi. Lekarz sprawdzi morfologię krwi pacjenta przed rozpoczęciem lub podczas leczenia lekiem Zydelig;

w rzadkich przypadkach może być konieczne podanie pacjentowi dodatkowego leku. Należy porozmawiać z lekarzem na temat znaczenia wyników badań.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ jego stosowanie nie było badane w tej grupie wiekowej.

Lek Zydelig a inne leki

Leku Zydelig nie należy stosować z żadnymi innymi lekami, chyba że lekarz powiedział pacjentowi, że jest to bezpieczne.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to niezwykle ważne, ponieważ stosowanie więcej niż jednego leku w tym samym czasie, może nasilać lub osłabiać działanie tych leków.

Przyjmowanie leku Zydelig z określonymi lekami może spowodować, że leki te nie będą działały prawidłowo, lub może nasilić ich działania niepożądane. W szczególności należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- **alfuzosyna**, lek stosowany w leczeniu powiększonego gruczołu krokowego,
- **dabigatran, warfaryna**, leki stosowane do rozrzedzania krwi,
- **amiodaron, beprydyl, dyzopiramid, lidokaina, chinidyna**, leki stosowane w leczeniu chorób serca,
- **dihydroergotamina, ergotamina**, leki stosowane w leczeniu migrenowych bólów głowy,
- **cyzapryd**, lek stosowany w celu złagodzenia pewnych zaburzeń żołądkowych,
- **pimozyd**, lek stosowany w leczeniu zaburzeń myśli lub emocji,
- **midazolam, triazolam**, leki przyjmowane doustnie w celu ułatwienia zasypiania i (lub) zmniejszenia lęku,
- **kwetiapina**, lek stosowany w leczeniu schizofrenii, zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i zaburzeń depresyjnych,
- **amlodypina, diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina**, leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi i chorób serca,
- **bozentan**, lek stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego,
- **syldenafil, tadalafil**, leki stosowane w leczeniu impotencji i nadciśnienia płucnego - choroby płuc, która powoduje trudności w oddychaniu,
- **budezonid, flutykazon**, leki stosowane w leczeniu kataru siennego i astmy oraz **salmeterol**, stosowany w leczeniu astmy,
- **ryfabutyna**, lek stosowany w terapii zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy,
- **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, worykonazol**, leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych,
- **boceprewir, telaprewir**, leki stosowane w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu C,
- **karbamazepina, S-mefenytoina, fenytoina**, leki stosowane w zapobieganiu napadom drgawkowym,
- **ryfampicyna**, lek stosowany w zapobieganiu i leczeniu gruźlicy i innych zakażeń
- **ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)**, lek ziołowy stosowany w depresji i lęku,
- **alfentanyl, fentanyl, metadon, buprenorfina/nalokson**, leki stosowane do uśmierzania bólu,
- **cyklosporyna, syrolimus, takrolimus**, leki stosowane w celu kontrolowania odpowiedzi układu immunologicznego organizmu po przeszczepie,
- **kolchicyna**, lek stosowany w terapii dny moczanowej,
- **trazodon**, lek stosowany w leczeniu depresji,
- **buspiron, klorazepan, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, leki stosowane w leczeniu zaburzeń układu nerwowego,

- **dasatynib, nilotynib, paklitaksel, winblastyna, winkrystyna**, leki stosowane w leczeniu raka,
- **doustne lub implantowane hormonalne środki antykoncepcyjne**, stosowane w celu zapobieżenia ciąży,
- **klarytromycyna, telitromycyna**, leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych,
- **atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna**, leki zmniejszające stężenie cholesterolu.

Lek Zydelig może być przepisany w skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu PBL. Bardzo ważne jest również zapoznanie się z treścią ulotek dołączonych do opakowań tych leków.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących leków przyjmowanych przez pacjenta należy zwrócić się do lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- **Leku Zydelig nie należy stosować w czasie ciąży.** Brak informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego leku u ciężarnych kobiet.
- **Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby nie zajść w ciążę** podczas terapii lekiem Zydelig i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia.
- **Lek Zydelig może zmniejszać skuteczność „pigułki” antykoncepcyjnej i implantowanych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.** Konieczne jest stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji, takiej jak prezerwatywa lub „spirala” podczas terapii lekiem Zydelig i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia.
- **Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę.**

Pacjentka nie powinna karmić piersią podczas przyjmowania leku Zydelig. Jeśli pacjentka obecnie karmi piersią, powinna skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia. Nie wiadomo, czy substancja czynna leku Zydelig przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Zydelig miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

3. Jak przyjmować lek Zydelig

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka to 150 mg doustnie dwa razy na dobę. Jeśli jednak u pacjenta wystąpiły określone działania niepożądane, lekarz może zmniejszyć dawkę do 100 mg dwa razy na dobę.

Lek Zydelig można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia.

Tabletkę należy połknąć w całości. Nie należy rozgryzać lub kruszyć tabletki. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma problemy z połykaniem tabletek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Zydelig

W przypadku pomyłkowego przyjęcia dawki leku Zydelig większej niż zalecana, ryzyko działań niepożądanych tego leku może być zwiększone (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem ratunkowym w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą butelkę i niniejszą ulotkę dla pacjenta, aby móc pokazać jaki lek pacjent przyjął.

Pominięcie przyjęcia leku Zydelig

Należy dołożyć starań, by nie pomijać dawki leku Zydelig. Jeśli pacjent pominął dawkę i upłynęło mniej niż 6 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, należy natychmiast przyjąć pominiętą dawkę. Następnie jak zwykle przyjąć następną dawkę. Jeśli pacjent pominął dawkę i upłynęło więcej niż 6 godzin, należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

Pacjent nie powinien przerywać stosowania leku Zydelig

Pacjent nie powinien przerywać stosowania tego leku z wyjątkiem, gdy zalecił to lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne.

W przypadku wystąpienia któregoś z poniższych, należy PRZERWAĆ przyjmowanie leku Zydelig i natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną:

- zaczerwienione plamy na tułowiu, niewielkie, ograniczone zmiany barwy skóry, często z położonymi w ich środku pęcherzami, oddzielanie się naskórka, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i w obrębie oczu. Występowanie takich poważnych wysypek skórnych mogą poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka),
- wysypka z zajęciem znacznej powierzchni skóry, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (zespół DRESS).

Inne działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- biegunka i(lub) zapalenie jelita grubego,
- wysypka,
- zmiany liczby białych krwinek,
- zakażenie,
- gorączka.

Badania krwi mogą również wykazać:

- zwiększone stężenie tłuszczów we krwi.

Częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zapalenie płuc,
- uszkodzenie wątroby.

Badania krwi mogą również wykazać:

- zwiększone stężenie tłuszczów we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio

do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zydelig

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zydelig

- **Substancją czynną leku** jest idelalizyb. Każda tabletką powlekana zawiera 150 mg idelalizybu.

- **Pozostałe składniki to:**

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokryształiczna, hydroksypropyloceluloza (E463), kroskarmeloza sodowa, karboksymetylokskrobia sodowa, magnezu stearynian.

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy (E1203), makrogol 3350 (E1521), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553B), żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Zydelig i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane to różowe, owalne tabletki z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „150” na drugiej stronie.

Dostępna jest następująca wielkość opakowania: pudełko zewnętrzne zawierające 1 plastikową butelkę z 60 tabletkami powlekanymi.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.