

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zydelig 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține idelalisib 100 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține galben amurg FCF (E110) 0,1 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat, de culoare portocalie, de formă ovală, cu dimensiunile de 9,7 mm x 6,0 mm, marcat cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „100” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zydelig este indicat în asociere cu un anticorp monoclonal anti-CD20 (rituximab sau ofatumumab) pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC):

- cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior (vezi pct. 4.4) sau
- ca tratament de primă linie în prezența deleției 17p sau a mutației *TP53*, la pacienți care nu sunt eligibili pentru nicio altă terapie (vezi pct. 4.4).

Zydelig este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (LF), atunci când acesta este refractar la două scheme anterioare de tratament (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Zydelig trebuie efectuat de către un medic cu experiență în administrarea tratamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată de Zydelig este de 150 mg, administrată oral, de două ori pe zi. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Dacă pacientul omite o doză de Zydelig și trec mai puțin de 6 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată în mod obișnuit, pacientul trebuie să administreze doza omisă cât mai curând posibil și apoi să revină la schema de administrare obișnuită. Dacă un pacient omite o doză și trec mai mult de 6 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul nu trebuie să mai administreze doza omisă și trebuie numai să revină la schema de administrare obișnuită.

Modificarea dozei

Valori crescute ale transaminazelor hepatice

Tratamentul cu Zydelig trebuie întrerupt în cazul unei creșteri de gradul 3 sau 4 a aminotransferazelor (alanin-aminotransferaza [ALT]/aspartat-aminotransferaza [AST] > 5 x limita superioară a valorilor normale [LSVN]). După revenirea valorilor la gradul 1 sau la normal (ALT/AST ≤ 3 x LSVN), se poate relua tratamentul cu o doză de 100 mg, de două ori pe zi.

Dacă reacția adversă nu reapare, doza poate fi crescută din nou la 150 mg de două ori pe zi, în funcție de opțiunea medicului curant.

Dacă reacția adversă reapare, tratamentul cu Zydelig trebuie întrerupt până la revenirea valorilor la gradul 1 sau la normal, ulterior avându-se în vedere reînceperea tratamentului cu o doză de 100 mg de două ori pe zi, în funcție de opțiunea medicului (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Diaree/colită

Tratamentul cu Zydelig trebuie întrerupt în cazul apariției diareei/colitei de gradul 3 sau 4. După ce diareea/colita a revenit la gradul 1 sau a dispărut, se poate relua tratamentul cu o doză de 100 mg, de două ori pe zi. Dacă diareea/colita nu reapare, doza poate fi crescută din nou la 150 mg de două ori pe zi, în funcție de opțiunea medicului curant (vezi pct. 4.8).

Pneumonită

Tratamentul cu Zydelig trebuie întrerupt în cazul în care se suspectează apariția pneumonitei. După remiterea pneumonitei, se poate lua în considerare reluarea tratamentului cu o doză de 100 mg, de două ori pe zi, dacă acest lucru este adecvat. Tratamentul cu Zydelig trebuie oprit definitiv în cazul apariției pneumonitei simptomatice sau pneumoniei organizate moderate sau severe (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Erupție cutanată tranzitorie

Tratamentul cu Zydelig trebuie întrerupt în cazul apariției unei erupții cutanate tranzitorii de gradul 3 sau 4. După ce erupția cutanată tranzitorie a revenit la gradul 1 sau a dispărut, se poate relua tratamentul cu o doză de 100 mg, de două ori pe zi. Dacă erupția cutanată tranzitorie nu reapare, doza poate fi crescută din nou la 150 mg de două ori pe zi, în funcție de opțiunea medicului curant (vezi pct. 4.8).

Neutropenie

Tratamentul cu Zydelig trebuie întrerupt la pacienți în cursul perioadei în care numărul absolut de neutrofile (NAN) se situează sub 500 per mm³. NAN trebuie monitorizat cel puțin săptămânal până când valoarea NAN este ≥ 500 per mm³, moment când se poate relua tratamentul cu o doză de 100 mg, de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

NAN între 1000 și < 1500/mm ³	NAN între 500 și < 1000/mm ³	NAN < 500/mm ³
Se menține administrarea Zydelig.	Se menține administrarea Zydelig. Se monitorizează NAN cel puțin săptămânal.	Se întrerupe administrarea Zydelig. Se monitorizează valoarea NAN cel puțin săptămânal, până când valoarea NAN este ≥ 500/mm ³ , apoi se poate relua administrarea Zydelig cu o doză de 100 mg, de două ori pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare specifică a dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la inițierea tratamentului cu Zydelig la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, dar se recomandă monitorizarea cu atenție a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Nu există date suficiente pentru a face recomandări privind doza pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă. De aceea, se recomandă precauție în cazul administrării de Zydelig la această grupă de pacienți și se recomandă monitorizarea cu atenție a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Zydelig la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Zydelig se administrează pe cale orală. Pacienții trebuie sfătuiți să înghită comprimatul întreg. Comprimatul filmat nu trebuie mestecat sau zdrobit. Comprimatul filmat poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții grave

Tratamentul cu Zydelig nu trebuie inițiat la pacienții cu orice dovezi ale prezenței unei infecții sistemice bacteriene, fungice sau virale în curs.

La utilizarea idelalisibului au apărut infecții grave și letale, incluzând infecții oportuniste, cum sunt pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) și infecția cu citomegalovirus (CMV). Prin urmare, tuturor pacienților trebuie să li se administreze tratament profilactic pentru PPJ, pe tot parcursul tratamentului cu idelalisib și pentru o perioadă de 2 până la 6 luni după întreruperea tratamentului. Durata profilaxiei post-tratament trebuie stabilită în funcție de opinia clinică și poate ține seama de factorii de risc ai pacientului, cum sunt tratamentul concomitent cu corticosteroizi și neutropenia prelungită (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al semnelor și simptomelor respiratorii pe tot parcursul tratamentului. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze cu promptitudine apariția unor noi simptome respiratorii.

Se recomandă monitorizarea clinică și de laborator regulată pentru infecția cu CMV, la pacienții cu serologie CMV pozitivă la începutul tratamentului cu idelalisib sau cu alte dovezi de antecedente de infecție cu CMV. Pacienții cu viremie CMV fără semne clinice asociate de infecție cu CMV trebuie monitorizați cu atenție. Pentru pacienții cu dovezi de viremie CMV și semne clinice de infecție cu CMV, trebuie luată în considerare întreruperea administrării idelalisibului până la remiterea infecției. Dacă se consideră că beneficiile reluării administrării idelalisibului depășesc riscurile, trebuie luată în considerare administrarea de tratament preventiv pentru CMV.

Au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în urma utilizării idelalisibului în contextul unor terapii imunosupresoare anterioare sau concomitente care au fost asociate cu LMP. Medicii trebuie să aibă în vedere LMP ca parte a diagnosticului diferențial la pacienții cu semne sau simptome neurologice, cognitive sau comportamentale nou apărute sau agravate. Dacă se suspectează LMP, atunci trebuie efectuate investigații diagnostice adecvate și

tratamentul trebuie suspendat până la excluderea LMP. Dacă există incertitudini, trebuie avute în vedere consultul neurologic și măsuri adecvate pentru diagnosticul LMP, inclusiv explorare RMN, preferabil cu substanță de contrast, testarea lichidului cefalorahidian (LCR) pentru ADN viral JC și reevaluare neurologică.

Neutropenie

La pacienții tratați cu idelalisib a apărut neutropenie de gradul 3 sau 4, asociată tratamentului, inclusiv neutropenie febrilă. La toți pacienții trebuie monitorizată hemoleucograma cu formulă leucocitară, cel puțin o dată la 2 săptămâni, în primele 6 luni de tratament cu idelalisib și cel puțin o dată pe săptămână la pacienții cu neutropenie, atât timp cât valoarea NAN este mai mică de 1000 per mm³ (vezi pct. 4.2).

Hepatotoxicitate

În studiile clinice efectuate cu idelalisib s-au observat creșteri de gradul 3 și 4 ale valorilor ALT și AST (> 5 x LSVN). De asemenea, au existat cazuri de leziuni hepatocelulare, inclusiv insuficiență hepatică. Au fost observate creșteri ale transaminazelor hepatice în primele 12 săptămâni de tratament, care au fost reversibile la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2). În cazul pacienților care au reluat tratamentul cu idelalisib cu doză scăzută, 26% dintre aceștia au prezentat recurențe a creșterii valorilor ALT/AST. Tratamentul cu Zydelig trebuie întrerupt în cazul unei creșteri a valorilor ALT/AST de gradul 3 sau 4, iar funcția hepatică trebuie monitorizată. Tratamentul poate fi reluat cu o doză scăzută atunci când valorile revin la gradul 1 sau la normal (ALT/AST ≤ 3 x ULN). Valorile ALT, AST și ale bilirubinei totale trebuie monitorizate la toți pacienții, la interval de 2 săptămâni în primele 3 luni de tratament, iar ulterior în funcție de necesitățile clinice. Dacă se observă creșteri ale valorilor ALT și/sau AST de gradul 2 sau mai mari, valorile ALT, AST și ale bilirubinei totale ale pacienților trebuie monitorizate săptămânal, până când valorile revin la gradul 1 sau la normal.

Diaree/colită

Relativ târziu (câteva luni) după începerea tratamentului a fost raportată apariția unor cazuri de colită severă, determinată de medicament, evoluând uneori cu agravare rapidă, dar care s-a remis în decurs de câteva săptămâni după întreruperea tratamentului și administrarea unui tratament simptomatic (de exemplu medicamente antiinflamatoare, precum budesonida enterică).

Experiența referitoare la tratamentul pacienților prezentând antecedente de boală intestinală inflamatorie este foarte limitată.

Pneumonită și pneumonie organizată

În asociere cu utilizarea idelalisibului au fost raportate cazuri de pneumonită și pneumonie organizată (unele cu rezultat letal). La pacienții care prezintă evenimente adverse pulmonare grave, administrarea de idelalisib trebuie întreruptă și pacientul trebuie evaluat pentru stabilirea etiologiei. În cazul în care este diagnosticată pneumonită sau pneumonie organizată moderată sau severă, trebuie inițiat tratamentul adecvat și administrarea de idelalisib trebuie oprită definitiv.

Inductori ai CYP3A

Expunerea la idelalisib poate fi scăzută în cazul administrării concomitente de inductori ai CYP3A, de exemplu rifampicină, fenitoină, sunătoare (*Hypericum perforatum*) sau carbamazepină. Având în vedere că scăderea concentrațiilor plasmatice de idelalisib poate determina scăderea eficacității, administrarea de Zydelig concomitent cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică

Au fost raportate cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) cu rezultate letale la administrarea idelalisibului concomitent cu alte medicamente asociate cu aceste sindroame. Dacă se suspectează apariția SSJ sau a NET, administrarea de idelalisib trebuie întreruptă imediat și pacientul trebuie tratat în mod corespunzător.

Substraturi ale CYP3A

Metabolitul principal al idelalisibului, GS-563117, este un inhibitor puternic al CYP3A4. De aceea, idelalisibul are potențialul de a interacționa cu medicamentele metabolizate prin intermediul CYP3A,

cea ce poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente (vezi pct. 4.5). Atunci când idelalisibul se administrează concomitent cu alte medicamente, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru celelalte medicamente, pentru recomandări cu privire la administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4. Trebuie evitat tratamentul concomitent cu idelalisib și substraturi ale CYP3A care pot determina reacții adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol (de exemplu alfuzosin, amiodaronă, cisapridă, pimozidă, chinidină, ergotamină, dihidroergotamină, quetiapină, lovastatină, simvastatină, sildenafil, midazolam, triazolam) și, dacă este posibil, trebuie utilizate alte medicamente mai puțin afectate de inhibarea CYP3A4.

Insuficiență hepatică

Se recomandă monitorizarea cu atenție a reacțiilor adverse la pacienții prezentând insuficiență hepatică, deoarece se preconizează creșterea expunerii la medicament la această grupă de pacienți, în special la pacienții cu insuficiență hepatică severă. În studiile clinice efectuate cu idelalisib nu au fost incluși pacienți cu insuficiență hepatică severă. Se recomandă precauție în cazul administrării de Zydelig la această grupă de pacienți.

Hepatitis cronică

Idelalisibul nu a fost studiat la pacienți cu hepatitis cronică activă, inclusiv hepatitis virală. Administrarea de Zydelig la pacienți cu hepatitis activă trebuie efectuată cu precauție.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive deosebit de eficiente în timpul tratamentului cu idelalisib și timp de o lună după încetarea acestuia (vezi pct. 4.6). Femeile care folosesc contraceptive hormonale trebuie să utilizeze în plus și o metodă de barieră, ca a doua măsură contraceptivă, deoarece până în prezent nu se știe dacă idelalisibul poate diminua eficacitatea contraceptivelor hormonale.

Excipienți

Zydelig conține colorantul azoic galben amurg FCF (E110), care poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Idelalisibul este metabolizat în principal prin intermediul aldehyd-oxidazei și într-o măsură mai mică prin intermediul CYP3A și al glucuronoconjugării (UGT1A4). Metabolitul său principal, GS-563117, nu este activ din punct de vedere farmacologic. Idelalisibul și GS-563117 sunt substraturi ale gp-P și BCRP.

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii idelalisibului

Inductori ai CYP3A

Într-un studiu clinic privind interacțiunile dintre medicamente s-a observat că administrarea unei doze unice de 150 mg idelalisib concomitent cu rifampicină (un inductor puternic al CYP3A) a determinat o scădere cu ~75% a ASC_{inf} pentru idelalisib. Administrarea de Zydelig concomitent cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A, de exemplu rifampicină, fenitoină, sunătoare sau carbamazepină, trebuie evitată, deoarece poate determina scăderea eficacității (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP3A/gp-P

Într-un studiu clinic privind interacțiunile dintre medicamente s-a observat că administrarea unei doze unice de 400 mg idelalisib concomitent cu 400 mg ketoconazol o dată pe zi (un inhibitor puternic al CYP3A, gp-P și BCRP) a determinat o creștere cu 26% a C_{max} și cu 79% a ASC_{inf} pentru idelalisib. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de idelalisib în cazul administrării împreună cu inhibitori ai CYP3A/gp-P, dar se recomandă monitorizarea cu atenție a reacțiilor adverse.

Efectul idelalisibului asupra farmacocineticii altor medicamente

Substraturi ale CYP3A

Metabolitul principal al idelalisibului, GS-563117, este un inhibitor puternic al CYP3A. Într-un studiu clinic privind interacțiunile dintre medicamente s-a observat că administrarea de idelalisib concomitent cu midazolam (un substrat sensibil al CYP3A) a determinat o creștere cu ~140% a C_{max} și cu ~440% a ASC_{inf} pentru midazolam, din cauza inhibării CYP3A de către GS-563117. Administrarea de idelalisib concomitent cu substraturi ale CYP3A poate determina creșteri ale expunerilor sistemice la aceste medicamente și poate determina amplificarea sau prelungirea efectului terapeutic și a reacțiilor adverse ale acestora. *In vitro*, inhibarea CYP3A4 a fost ireversibilă și, prin urmare, se preconizează ca revenirea la o activitate enzimatică normală să dureze câteva zile după întreruperea administrării de idelalisib.

Interacțiunile posibile dintre idelalisib și medicamente care sunt substraturi ale CYP3A și sunt administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 1 (creșterea este indicată prin „↑”). Această listă nu este completă și are numai un rol orientativ. În general, trebuie consultat RCP pentru celelalte medicamente, pentru recomandări privind administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.4).

Tabelul 1: Interacțiuni dintre idelalisib și alte medicamente care sunt substraturi ale CYP3A

Medicament	Efectul preconizat al idelalisibului asupra concentrațiilor de medicament	Recomandarea clinică în cazul administrării concomitente de idelalisib
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ALFA-1 ADRENERGICI		
Alfuzosin	↑ concentrațiile plasmatic	Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu alfuzosin.
ANALGEZICE		
Fentanil, alfentanil, metadonă, buprenorfină/naloxonă	↑ concentrațiile plasmatic	Se recomandă monitorizarea cu atenție a reacțiilor adverse (de exemplu detresă respiratorie, sedare).
ANTIARITMICE		
Amiodaronă, chinidină	↑ concentrațiile plasmatic	Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu amiodaronă sau chinidină.
Beprihidil, disopiramidă, lidocaină	↑ concentrațiile plasmatic	Se recomandă monitorizarea clinică.
MEDICAMENTE ANTINEOPLAZICE		
Inhibitori ai tirozin-kinazei, cum sunt dasatinibul și nilotinibul; vincristină și vinblastină	↑ concentrațiile plasmatic	Se recomandă monitorizarea cu atenție a toleranței la aceste medicamente antineoplazice.
ANTICOAGULANTE		
Warfarină	↑ concentrațiile plasmatic	Se recomandă monitorizarea valorilor raportului normalizat internațional (INR) în cazul administrării concomitente și după întreruperea tratamentului cu idelalisib.
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină	↑ concentrațiile plasmatic	Trebuie monitorizate concentrațiile medicamentului anticonvulsivant.
ANTIDEPRESIVE		
Trazodonă	↑ concentrațiile plasmatic	Se recomandă ajustarea cu atenție a dozei de antidepressiv și monitorizarea răspunsului la acesta.

Medicament	Efectul preconizat al idelalisibului asupra concentrațiilor de medicament	Recomandarea clinică în cazul administrării concomitente de idelalisib
ANTIGUTOASE		
Colchicină	↑ concentrațiile plasmatică	Pot fi necesare scăderi ale dozelor de colchicină. Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu colchicina la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.
ANTIHIPERTENSIVE		
Amlodipină, diltiazem, felodipină, nifedipină, nicardipină	↑ concentrațiile plasmatică	Se recomandă monitorizarea clinică a efectului terapeutic și a reacțiilor adverse.
ANTIINFECȚIOASE		
Antifungice		
Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ concentrațiile plasmatică	Se recomandă monitorizarea clinică.
Antimicobacteriene		
Rifabutină	↑ concentrațiile plasmatică	Se recomandă monitorizarea frecventă pentru a detecta apariția reacțiilor adverse asociate rifabutinei, inclusiv neutropenia și uveita.
Inhibitori ai proteazei VHC		
Boceprevir, telaprevir	↑ concentrațiile plasmatică	Se recomandă monitorizarea clinică.
Antibiotice macrolide		
Claritromicină, telitromicină	↑ concentrațiile plasmatică	Nu este necesară ajustarea dozelor de claritromicină la pacienții cu funcție renală normală sau cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [Cl _{Cr}] 60-90 ml/min). Se recomandă monitorizarea clinică la pacienții cu Cl _{Cr} < 90 ml/min. La pacienții cu Cl _{Cr} < 60 ml/min, trebuie avută în vedere administrarea altor antibiotice. În cazul administrării de telitromicină, se recomandă monitorizarea clinică.
ANTIPSIHOTICE/NEUROLEPTICE		
Quetiapină, pimozidă	↑ concentrațiile plasmatică	Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu quetiapină sau pimozidă. Se poate lua în considerare administrarea altor medicamente, cum este olanzapina.
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR PENTRU ENDOTELINĂ		
Bosentan	↑ concentrațiile plasmatică	Se recomandă precauție, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a detecta apariția toxicității asociate bosentanului.
ALCALOIZI DIN ERGOT		
Ergotamină, dihidroergotamină	↑ concentrațiile plasmatică	Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu ergotamină sau dihidroergotamină.

Medicament	Efectul preconizat al idelalisibului asupra concentrațiilor de medicament	Recomandarea clinică în cazul administrării concomitente de idelalisib
MEDICAMENTE PENTRU MOTILITATEA GASTRO-INTESTINALĂ		
Cisapridă	↑ concentrațiile plasmatic	Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu cisapridă.
GLUCOCORTICOIZI		
Corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie/nazală: budesonidă, fluticazonă	↑ concentrațiile plasmatic	Se recomandă monitorizarea clinică.
Budesonidă administrată pe cale orală	↑ concentrațiile plasmatic	Se recomandă monitorizarea clinică pentru a detecta semnele/simptomele asociate cu apariția efectelor exagerate ale corticosteroizilor.
INHIBITORI AI HMG CO-A REDUCTAZEI		
Lovastatină, simvastatină	↑ concentrațiile plasmatic	Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu lovastatină sau simvastatină.
Atorvastatină	↑ concentrațiile plasmatic	Se recomandă monitorizarea clinică și se poate considera inițierea atorvastatinei într-o doză mai scăzută. Alternativ, se poate considera administrarea de pravastatină, rosuvastatină sau pitavastatină.
IMUNOSUPRESIVE		
Ciclosporină, sirolimus, tacrolimus	↑ concentrațiile plasmatic	Se recomandă monitorizarea terapeutică.
BETA-AGONIST ADMINISTRAT PE CALE INHALATORIE		
Salmeterol	↑ concentrațiile plasmatic	Nu se recomandă administrarea concomitentă de salmeterol și idelalisib. Această asociere poate determina un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse cardiovasculare asociate salmeterolului, inclusiv prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală.

Medicament	Efectul preconizat al idelalisibului asupra concentrațiilor de medicament	Recomandarea clinică în cazul administrării concomitente de idelalisib
INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI		
Sildenafil	↑ concentrațiile plasmatice	Pentru hipertensiunea arterială pulmonară: Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu sildenafil.
Tadalafil	↑ concentrațiile plasmatice	Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de tadalafil și idelalisib, inclusiv luarea în considerare a scăderii dozei. Pentru disfuncția erectilă:
Sildenafil, tadalafil	↑ concentrațiile plasmatice	Trebuie luate măsuri speciale de precauție și poate fi luată în considerare scăderea dozei în cazul prescrierii sildenafilului sau a tadalafilului concomitent cu idelalisib, monitorizându-se frecvent apariția evenimentelor adverse.
SEDATIVE/HIPNOTICE		
Midazolam (pe cale orală), triazolam	↑ concentrațiile plasmatice	Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu midazolam (pe cale orală) sau triazolam.
Buspironă, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ concentrațiile plasmatice	Se recomandă monitorizarea concentrațiilor de sedative/hipnotice și poate fi luată în considerare scăderea dozei.

Substraturi ale CYP2C8

In vitro, idelalisibul a determinat atât inhibarea, cât și inducerea CYP2C8, dar nu se știe dacă acest lucru determină un efect *in vivo* asupra substraturilor CYP2C8. Se recomandă precauție în cazul administrării de Zydelig concomitent cu medicamente care prezintă un indice terapeutic îngust și care sunt substraturi ale CYP2C8 (paclitaxel).

Substraturi ale enzimelor inductibile (de exemplu CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 și UGT)

In vitro, idelalisibul a indus multiple enzime și nu se poate exclude riscul ca administrarea de idelalisib să determine diminuarea expunerii la medicamente care sunt substraturi ale enzimelor inductibile, cum sunt CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 și UGT, și prin aceasta scăderea eficacității respectivelor medicamente. Se recomandă precauție în cazul administrării de Zydelig concomitent cu medicamente care prezintă un indice terapeutic îngust și care sunt substraturi ale acestor enzime (warfarină, fenitoină, S-mefenitoină).

Substraturi ale BCRP, OATP1B1, OATP1B3 și gp-P

Administrarea concomitentă de doze multiple de 150 mg idelalisib de două ori pe zi la subiecți sănătoși a determinat expuneri comparabile la rosuvastatină (Î 90% pentru ASC: 87, 121) și digoxină (Î 90% pentru ASC: 98, 111), sugerând că idelalisibul nu determină o inhibare relevantă din punct de vedere clinic a BCRP, OATP1B1/1B3 sau a gp-P sistemice. Nu se poate exclude riscul inhibării gp-P la nivelul tractului gastro-intestinal, care ar putea determina creșterea expunerii la medicamente care sunt substraturi sensibile ale gp-P intestinale, cum este dabigatran etexilat.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Pe baza constatărilor făcute la animale, idelalisibul poate avea efecte dăunătoare asupra fătului. Femeile trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Zydelig și timp de o lună după încheierea acestuia. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive deosebit de eficiente în timpul tratamentului cu Zydelig și timp de o lună după încetarea acestuia. Până în prezent nu se știe dacă idelalisibul poate diminua eficacitatea contraceptivelor hormonale și, de aceea, femeile care folosesc contraceptive hormonale trebuie să utilizeze în plus și o metodă de barieră, ca a doua măsură contraceptivă.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea idelalisibului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Zydelig nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă idelalisibul și metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Zydelig.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul idelalisibului asupra fertilității la om. Studiile la animale sugerează posibilitatea existenței unor efecte dăunătoare ale idelalisibului asupra fertilității și dezvoltării fetale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zydelig nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe datele provenite din două studii de fază 3 (studiul 312-0116 și studiul 312-0119) și șase studii de fază 1 și 2. Studiul 312-0116 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, placebo controlat, în care la 110 pacienți cu LLC tratată anterior s-a administrat idelalisib + rituximab. În plus, 86 pacienți din acest studiu, care au fost randomizați pentru a li se administra placebo + rituximab, au trecut la administrarea de idelalisib în monoterapie în cadrul unui studiu de prelungire (studiul 312-0117). Studiul 312-0119 a fost un studiu randomizat, controlat, în regim deschis, în care la 173 pacienți cu LLC tratată anterior s-a administrat idelalisib + ofatumumab. Studiile de fază 1 și 2 au evaluat siguranța idelalisibului la un total de 535 pacienți cu afecțiuni hematologice maligne, inclusiv 399 pacienți cărora li s-a administrat idelalisib (orice doză) în monoterapie și 136 pacienți cărora li s-a administrat idelalisib în asociere cu un anticorp monoclonal anti-CD20 (rituximab sau ofatumumab).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la medicament observate în cazul utilizării de idelalisib în monoterapie sau în asociere cu anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab sau ofatumumab) sunt prezentate în Tabelul 2. Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de aparatele, sistemele și organele afectate și de

frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Reacțiile adverse la medicament observate în studiile clinice la pacienți cu afecțiuni hematologice maligne cărora li s-a administrat idelalisib

Reacție adversă	Orice grad	Grad ≥ 3
<i>Infecții și infestări</i>		
Infecții (inclusiv pneumonie cu <i>Pneumocystis jirovecii</i> și CMV)*	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		
Neutropenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Limfocitoză**	Foarte frecvente	Frecvente
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		
Pneumonită	Frecvente	Frecvente
Pneumonie organizată	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		
Diaree/colită	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		
Valori crescute ale transaminazelor	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Leziuni hepatocelulare	Frecvente	Frecvente
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		
Erupție cutanată tranzitorie***	Foarte frecvente	Frecvente
Sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică	Rare	Rare
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>		
Pirexie	Foarte frecvente	Frecvente
<i>Investigații diagnostice</i>		
Valori crescute ale trigliceridelor	Foarte frecvente	Frecvente

* Compuse din infecții oportuniste, precum și infecții bacteriene și virale, cum sunt pneumonia, bronșita și sepsisul.

** Limfocitoza indusă cu idelalisib nu trebuie să fie considerată o afecțiune progresivă în absența altor rezultate medicale (vezi pct. 5.1).

*** Include termenii preferați dermatită exfoliativă, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă, afecțiune cutanată și erupție cutanată exfoliativă.

Descrierea unor reacții adverse selectate

Infecții (vezi pct. 4.4)

În studiile clinice cu idelalisib s-au observat frecvențe mai crescute ale infecțiilor, în mod global, incluzând infecții de gradul 3 și 4, în cadrul grupurilor de tratament cu idelalisib, comparativ cu grupurile de control. Cel mai frecvent observate au fost infecțiile la nivelul sistemului respirator și evenimentele septice. În multe cazuri, agentul patogen nu a fost identificat; cu toate acestea, printre cei identificați s-au aflat agenți patogeni convenționali și oportuniști, incluzând PPJ și CMV. Aproape toate infecțiile de tipul PPJ, inclusiv cazurile letale, au apărut în absența profilaxiei pentru PPJ. Au existat cazuri de PPJ după oprirea tratamentului cu idelalisib.

Erupții cutanate tranzitorii

Erupțiile cutanate tranzitorii au fost în general de intensitate ușoară până la moderată și au determinat întreruperea tratamentului la 1,7% dintre pacienți. În studiile 312-0116/0117 și 312-0119, erupțiile cutanate tranzitorii (manifestate sub formă de dermatită exfoliativă, erupție cutanată tranzitorie, erupție

cutanată eritematoasă, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă și afecțiune cutanată) au apărut la 28,3% dintre pacienții cărora li s-au administrat idelalisib + un anticorp monoclonal anti-CD20 (rituximab sau ofatumumab) și la 7,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat exclusiv un anticorp monoclonal anti-CD20 (rituximab sau ofatumumab). Dintre aceștia, la 4,9% dintre pacienții cărora li s-au administrat idelalisib + un anticorp monoclonal anti-CD20 (rituximab sau ofatumumab) și la 1,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat exclusiv un anticorp monoclonal anti-CD20 (rituximab sau ofatumumab) au apărut erupții cutanate tranzitorii de gradul 3; niciun pacient nu a prezentat evenimente adverse de gradul 4. În general, erupțiile cutanate tranzitorii s-au remis prin tratament (de exemplu corticosteroizi administrați topic și/sau pe cale orală, difenhidramină) și în urma întreruperii administrării medicamentului de studiu în cazurile severe (vezi pct. 5.3 Fototoxicitate).

Sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (vezi pct. 4.4)

Au apărut rar cazuri de SSJ și NET la administrarea idelalisibului concomitent cu alte medicamente asociate cu aceste sindroame (bendamustină, rituximab, alopurinol și amoxicilină). SSJ sau NET a apărut în interval de o lună de la administrarea asocierii medicamentoase și a condus la rezultate letale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate (vezi pct. 4.8). Tratamentul supradozajului cu Zydelig constă din măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, codul ATC: **L01XX47**

Mecanism de acțiune

Idelalisibul inhibă fosfatidilinozitol-3-kinaza p110δ (PI3Kδ), care este hiperactivă în afecțiunile maligne ale limfocitelor B și are un rol important în multiple căi de semnalizare implicate în proliferarea, supraviețuirea, relocarea și retenția celulelor maligne la nivelul țesuturilor limfoide și al măduvei osoase. Idelalisibul este un inhibitor selectiv al legării adenzin-5'-trifosfatului (ATP) de domeniul catalitic al PI3Kδ, determinând inhibarea fosforilării celui de-al doilea mesager lipidic principal, fosfatidilinozitolul, și împiedicând fosforilarea Akt (protein-kinaza B).

Idelalisibul induce apoptoza și inhibă proliferarea liniilor celulare derivate din limfocite B maligne și a celulelor tumorale primare. Prin inhibarea semnalizării inițiate de legarea chemokinelor CXCR4 și CXCR5 de receptorii pentru chemokine CXCL12 și, respectiv, CXCL13, idelalisibul inhibă relocarea și retenția limfocitelor B maligne în micromediul tumoral, inclusiv în țesuturile limfoide și măduva osoasă.

În studiile clinice nu s-au identificat explicații privind mecanismul de apariție a rezistenței la tratamentul cu idelalisib. Nu sunt planificate investigații suplimentare în acest sens în cadrul studiilor actuale privind malignitatea limfocitelor B.

Efecte farmacodinamice

Electrocardiografice

Efectul idelalisibului (150 mg și 400 mg) asupra intervalului QT/QT_c a fost evaluat într-un studiu de tip încrucișat (*crossover*), placebo controlat și cu un control pozitiv (moxifloxacină 400 mg), care a inclus 40 subiecți sănătoși. La o doză de 2,7 ori mai mare decât doza maximă recomandată, idelalisibul nu a prelungit intervalul QT/QT_c (valori < 10 ms).

Limfocitoză

La inițierea tratamentului cu idelalisib a fost observată o creștere temporară a numărului de limfocite (adică $\geq 50\%$ din creșterea față de nivelul de bază și peste numărul absolut de limfocite de 5.000/mcl). Această situație apare la aproximativ două treimi dintre pacienții cu CLL, tratați cu monoterapia cu idelalisib și o pătrime din pacienții cu CLL tratați cu terapia combinată cu idelalisib. Instalarea limfocitozei izolate apare de obicei în primele 2 săptămâni de la terapia cu idelalisib și este asociată adesea cu reducerea limfodenopatiei. Această limfocitoză observată este un efect farmacodinamic și nu trebuie să fie considerată o afecțiune progresivă în absența altor rezultate clinice.

Eficacitate clinică în leucemia limfocitară cronică

Idelalisibul în asociere cu rituximab

Studiul 312-0116 a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, care a inclus 220 pacienți cu LLC tratată anterior, care necesitau tratament, dar cărora nu li se putea administra chimioterapie citotoxică. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra 8 cicluri de rituximab (primul ciclu cu 375 mg/m² de suprafață corporală [SC], ciclurile următoare cu 500 mg/m² SC) în asociere fie cu placebo, administrat oral de două ori pe zi, fie cu idelalisib 150 mg, de două ori pe zi, până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Vârsta mediană a fost de 71 ani (interval: 47 până la 92), cu 78,2% dintre pacienți cu vârsta peste 65 ani; 65,5% erau bărbați și 90,0% aparțineau rasei albe; 64,1% erau în stadiul Rai III sau IV și 55,9% în stadiul Binet C. Majoritatea pacienților prezentau factori citogenetici de prognostic nefavorabil: 43,2% aveau o deleție cromozomială 17p și/sau o mutație la nivelul proteinei tumorale 53 (TP53), iar 83,6% prezentau gene fără mutații pentru regiunea variabilă a lanțurilor grele ale imunoglobulinelor (IGHV). Valoarea mediană a intervalului de timp de la diagnosticarea LLC până la randomizare a fost de 8,5 ani. Valoarea mediană a scorului pe Scala cumulată de evaluare a bolii (CIRS) a fost de 8. Numărul median de tratamente anterioare a fost de 3,0. Aproape toți pacienții (95,9%) fuseseră tratați anterior cu anticorpi monoclonali anti-CD20. Criteriul principal de evaluare a fost durata de supraviețuire fără progresia bolii (DSFPB). Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelele 3 și 4. Curba Kaplan-Meier pentru DSFPB este prezentată în Figura 1.

Comparativ cu rituximab + placebo, tratamentul cu idelalisib + rituximab a determinat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic și clinic în ceea ce privește parametrii bunăstare fizică, socială și funcțională, precum și în ceea ce privește parametrii specifici pentru leucemie din chestionarul de evaluare funcțională a efectelor tratamentului antineoplazic (FACT-LEU); de asemenea, a determinat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic și clinic în ceea ce privește anxietatea, depresia și capacitatea de efectuare a activităților obișnuite, măsurate folosind chestionarul de evaluare a cinci parametri referitori la calitatea vieții EuroQoL (EQ-5D).

Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea obținute în studiul 312-0116

	Idelalisib + R N = 110	Placebo + R N = 110
DSFPB Mediana (luni) (ÎÎ 95%)	19,4 (12,3; NA)	6,5 (4,0; 7,3)
Riscul relativ (ÎÎ 95%)	0,15 (0,09; 0,24)	
Valoarea p	< 0,0001	
RGR* n (%) (ÎÎ 95%)	92 (83,6%) (75,4; 90,0)	17 (15,5%) (9,3; 23,6)
Probabilitatea relativă (ÎÎ 95%)	27,76 (13,40; 57,49)	
Valoarea p	< 0,0001	
RGL** n/N (%) (ÎÎ 95%)	102/106 (96,2%) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7%) (2,7; 13,4)
Probabilitatea relativă (ÎÎ 95%)	225,83 (65,56; 777,94)	
Valoarea p	< 0,0001	
TTS^ Mediana (luni) (ÎÎ 95%)	NA (NA; NA)	20,8 (14,8; NA)
Riscul relativ (ÎÎ 95%)	0,34 (0,19; 0,60)	
Valoarea p	0,0001	

ÎÎ: interval de încredere; R: rituximab; n: numărul de pacienți care au prezentat răspuns; N: numărul de pacienți din grup; NA: nu a fost atinsă (nu a putut fi estimată). Analizele privind DSFPB, rata globală de răspuns (RGR) și rata de răspuns la nivelul ganglionilor limfatici (RGL) s-au bazat pe evaluările unei comisii independente de evaluare (CIE).

* RGR definită ca proporția de pacienți care au prezentat răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP) pe baza criteriilor de răspuns elaborate de *National Comprehensive Cancer Network* în 2013 și de Cheson (2012).

** RGL definită ca proporția de pacienți la care tratamentul a determinat o scădere $\geq 50\%$ a sumei produselor celor mai mari diametre perpendiculare ale leziunilor de referință. În această analiză au fost incluși numai pacienți pentru care au fost disponibile evaluări atât la momentul inițial, cât și ≥ 1 evaluare ulterioară.

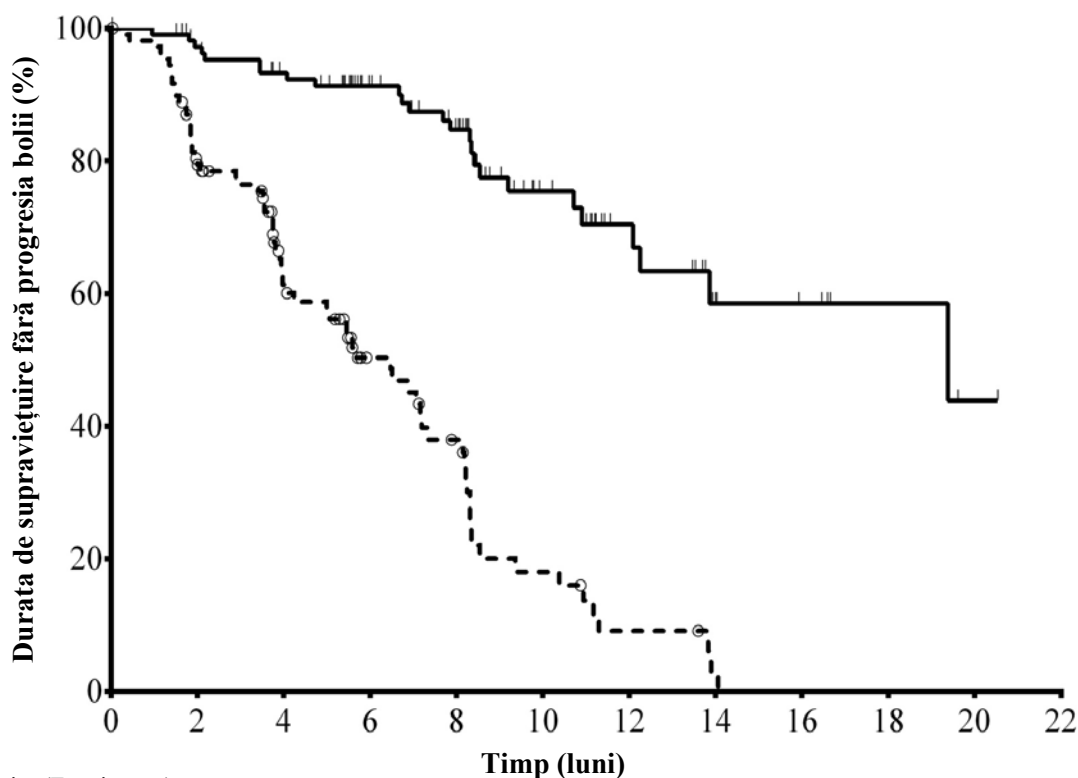
^ Analiza pentru timpul total de supraviețuire (TTS) include datele de la pacienții cărora li s-a administrat placebo + R în studiul 312-0116 și cărora, ulterior, li s-a administrat idelalisib într-un studiu de prelungire; analiza s-a efectuat în conformitate cu „intenția de tratament” (*intention-to-treat analysis*).

Tabelul 4: DSFPB și ratele de răspuns în subgrupurile prespecificate în studiul 312-0116

	Idelalisib + R N = 46	Placebo + R N = 49
Deleția 17p/mutația TP53		
DSFPB mediană (luni) (ÎÎ 95%)	NA (12,3; NA)	4,0 (3,7; 5,7)
Riscul relativ (ÎÎ 95%)	0,13 (0,07; 0,27)	
RGR (ÎÎ 95%)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
IGHV fără mutații	N = 91	N = 93
DSFPB mediană (luni) (ÎÎ 95%)	19,4 (13,9; NA)	5,6 (4,0; 7,2)
Riscul relativ (ÎÎ 95%)	0,14 (0,08; 0,23)	
RGR (ÎÎ 95%)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1% (8,5; 24,0)
Vârsta ≥ 65 ani	N = 89	N = 83
DSFPB mediană (luni) (ÎÎ 95%)	19,4 (12,3; NA)	5,7 (4,0; 7,3)
Riscul relativ (ÎÎ 95%)	0,14 (0,08; 0,25)	
RGR (ÎÎ 95%)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

ÎÎ: interval de încredere; R: rituximab; N: numărul de pacienți din grup, NA: nu a fost atinsă (nu a putut fi estimată)

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a DSFPB din studiul 312-0116 (populația cu „intenția de tratament”)



N cu risc (Evenimente)

Idelalisib + 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 continuă: idelalisib + R (N = 110), linia întreruptă: placebo + R (N = 110)

R: rituximab; N: numărul de pacienți din grup

Analiza DSFPB s-a bazat pe evaluările unei CIE. Pentru pacienții din grupul cu placebo + R, rezumatul include datele până la prima administrare de idelalisib într-un studiu de prelungire.

Studiul 101-08/99 a înrolat 64 pacienți cu LLC netratată anterior, inclusiv 5 pacienți cu limfom cu limfocite mici (LLM). Pacienților li s-a administrat idelalisib în doză de 150 mg de două ori pe zi și rituximab 375 mg/m² SC pe săptămână pentru 8 doze. RGR a fost de 96,9%, cu 12 RC (18,8%) și 50 RP (78,1%), inclusiv 3 RC și 6 RP la pacienții care au prezentat o deleție 17p și/sau o mutație *TP53*, precum și 2 RC și 34 RP la pacienții cu *IGHV* fără mutații. Valoarea mediană a duratei răspunsului (DR) nu a fost atinsă (nu a putut fi estimată).

Idelalisibul în asociere cu ofatumumab

Studiul 312-0119 a fost un studiu de fază 3, randomizat, în regim deschis, multicentric, cu grupuri paralele, care a inclus 261 pacienți cu LLC tratată anterior, care prezentau limfadenopatie măsurabilă, necesitau tratament și la care apăruse progresia LLC < 24 luni de la terminarea ultimului tratament anterior. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra idelalisib 150 mg de două ori pe zi și 12 perfuzii cu ofatumumab pe o perioadă de 24 săptămâni sau 12 perfuzii cu ofatumumab pe o perioadă de 24 săptămâni. Prima perfuzie cu ofatumumab a fost administrată în doză de 300 mg și a fost continuată cu o doză de 1000 mg în grupul tratat cu idelalisib + ofatumumab sau cu o doză de 2000 mg în grupul tratat cu ofatumumab în monoterapie, săptămânal pentru 7 doze, iar apoi o dată la 4 săptămâni pentru 4 doze. Idelalisibul a fost administrat până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Vârsta mediană a fost de 68 ani (interval: 61 până la 74), cu 64,0% dintre pacienți cu vârsta peste 65 ani; 71,3% erau bărbați și 84,3% aparțineau rasei albe; 63,6% erau în stadiul Rai III sau IV și 58,2% în stadiul Binet C. Majoritatea pacienților prezentau factori citogenetici de prognostic

nefavorabil: 39,5% aveau o deleție cromozomială 17p și/sau o mutație la nivelul *TP53*, iar 78,5% prezentau gene fără mutații pentru *IGHV*. Valoarea mediană a intervalului de timp de la diagnosticare a fost de 7,7 ani. Valoarea mediană a scorului CIRS a fost de 4. Numărul median de tratamente anterioare a fost de 3. Criteriul principal de evaluare a fost DSFPB. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelele 5 și 6. Curba Kaplan-Meier pentru DSFPB este prezentată în Figura 2.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea obținute în studiul 312-0119

	Idelalisib + O N = 174	Ofatumumab N = 87
DSFPB Mediana (luni) (Î 95%)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Riscul relativ (Î 95%)	0,27 (0,19; 0,39)	
Valoarea p	< 0,0001	
RGR* n (%) (Î 95%)	131 (75,3%) (68,2; 81,5)	16 (18,4%) (10,9; 28,1)
Probabilitatea relativă (Î 95%)	15,94 (7,8; 32,58)	
Valoarea p	< 0,0001	
RGL** n/N (%) (Î 95%)	153/164 (93,3%) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4; 12,2)
Probabilitatea relativă (Î 95%)	486,96 (97,91; 2424,85)	
Valoarea p	< 0,0001	
TTS Mediana (luni) (Î 95%)	20,9 (20,9; NA)	19,4 (16,9; NA)
Riscul relativ (Î 95%)	0,74 (0,44; 1,25)	
Valoarea p	0,27	

Î: interval de încredere; O: ofatumumab; n: numărul de pacienți care au prezentat răspuns; N: numărul de pacienți din grup; NA: nu a fost atinsă (nu a putut fi estimată). Analizele privind DSFPB, rata globală de răspuns (RGR) și rata de răspuns la nivelul ganglionilor limfatici (RGL) s-au bazat pe evaluările unei comisii independente de evaluare (CIE).

* RGR definită ca proporția de pacienți care au prezentat răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP) și la care răspunsul a fost menținut timp de cel puțin 8 săptămâni.

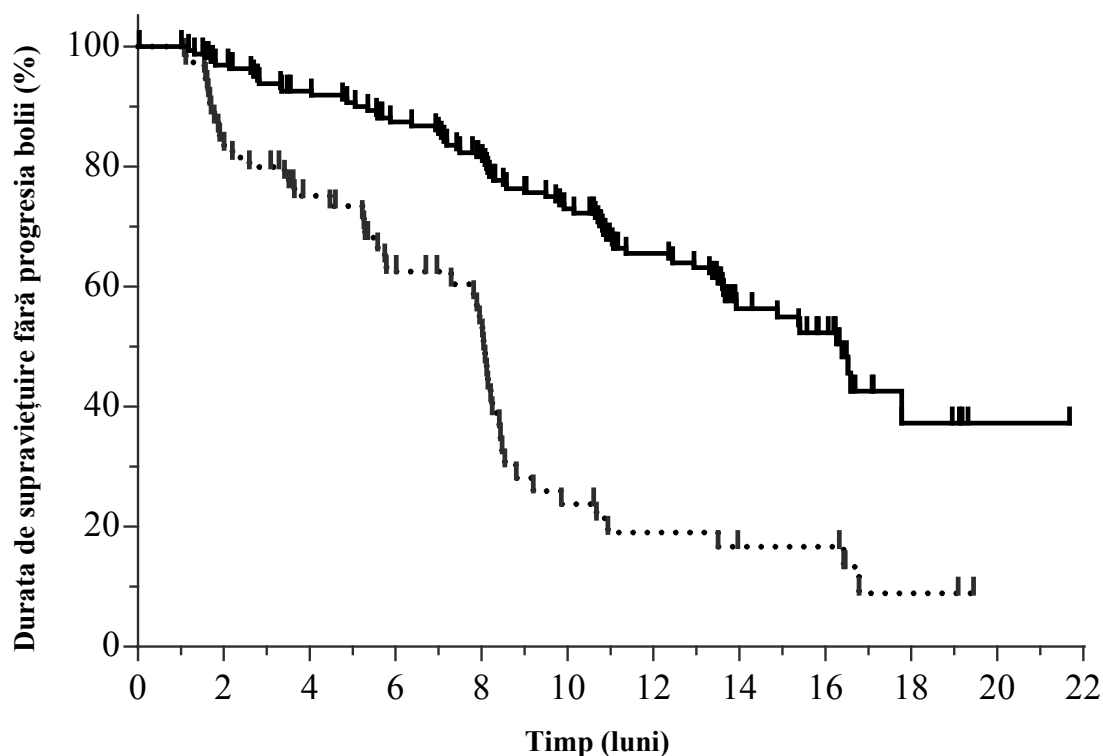
** RGL definită ca proporția de pacienți la care tratamentul a determinat o scădere $\geq 50\%$ a sumei produselor celor mai mari diametre perpendiculare ale leziunilor de referință. În această analiză au fost incluși numai pacienți pentru care au fost disponibile evaluări atât la momentul inițial, cât și ≥ 1 evaluare ulterioară.

Tabelul 6: DSFPB și ratele de răspuns în subgrupurile prespecificate în studiul 312-0119

	Idelalisib + O N = 70	Ofatumumab N = 33
Deleția 17p/mutația TP53		
DSFPB mediană (luni) (Î 95%)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Riscul relativ (Î 95%)	0,32 (0,18; 0,57)	
RGR (Î 95%)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
IGHV fără mutații	N = 137	N = 68
DSFPB mediană (luni) (Î 95%)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Riscul relativ (Î 95%)	0,25 (0,17; 0,38)	
RGR (Î 95%)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
Vârsta ≥ 65 ani	N = 107	N = 60
DSFPB mediană (luni) (Î 95%)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Riscul relativ (Î 95%)	0,30 (0,19; 0,47)	
RGR (Î 95%)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

Î: interval de încredere; O: ofatumumab; N: numărul de pacienți din grup

Figura 2: Curba Kaplan-Meier a DSFPB din studiul 312-0119 (populația cu „intenția de tratament”)



N cu risc (Evenimente)

Idelalisib + 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 continuă: idelalisib + O (N = 174), linia întreruptă: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: numărul de pacienți din grup

Eficacitate clinică în limfomul folicular

Siguranța și eficacitatea idelalisibului au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric cu un singur grup de tratament (studiul 101-09), la care au participat 125 pacienți cu limfom non-Hodgkin cu celule B, indolent (LNHi, incluzând: LF, n = 72; LLM, n = 28; limfom limfoplasmocitic/macroglobulinemie Waldenström [LLP/MW], n = 10; și limfom de zonă marginală [LZM], n = 15). Toți pacienții erau refractari la tratamentul cu rituximab, iar 124 dintre cei 125 pacienți erau refractari la tratamentul cu cel puțin un medicament alchilant. O sută doisprezece pacienți (89,6%) erau refractari la schema de tratament administrată anterior intrării în studiu.

Dintre cei 125 pacienți înrolați, 80 (64%) erau bărbați, vârsta mediană era de 64 ani (interval: 33 până la 87) și 110 (89%) aparțineau rasei albe. Pacienților li s-au administrat 150 mg de idelalisib pe cale orală, de două ori pe zi, până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Criteriul principal de evaluare a fost RGR, definit ca proporția de pacienți care au prezentat RC sau RP (pe baza criteriilor revizuite de răspuns în limfomul malign [Cheson]) sau, pentru pacienții cu macroglobulinemie Waldenström, un răspuns minor (RM) (pe baza criteriilor de evaluare a răspunsului în macroglobulinemia Waldenström [Owen]). DR a fost un criteriu de evaluare secundar, definit ca intervalul de timp de la primul răspuns documentat (RC, RP sau RM) până la progresia bolii (prima documentare) sau decesul din orice cauză. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7: Ratele de răspuns la pacienții cu LF tratați cu idelalisib (evaluarea CIE)

Parametru	Pacienți incluși în studiu n (%)
RGR (limfom folicular)* Î 95%	39 (54,2) 42,0 – 66,0
RGR (toți pacienții)* Î 95%	71 (56,8) 47,6 – 65,6
Categoria de răspuns (limfom folicular)* RC RP	6 (8,3) 33 (45,8)

Î: interval de încredere; n: numărul de pacienți care au prezentat răspuns

* Răspunsul a fost evaluat de o comisie independentă de evaluare (CIE), unde RGR = răspuns complet (RC) + răspuns parțial (RP).

Valoarea mediană a DR, luând în considerare toți pacienții, a fost de 12,5 luni (12,5 luni pentru pacienții cu LLM; valoarea nu a fost atinsă [nu a putut fi estimată] pentru pacienții cu LF, LLP/MW și LZM). Dintre cei 122 pacienți cu ganglioni limfatici măsurabili atât la momentul inițial, cât și ulterior, la 67 pacienți (54,9%) s-a observat o scădere cu $\geq 50\%$ față de momentul inițial a sumei produselor diametrelor (SPD) leziunilor de referință. Dintre pacienții la care nu s-a observat un răspuns, la 10 (8,0%) boala a progresat, acesta fiind cel mai bun rezultat după tratament, iar 2 (1,6%) pacienți nu au fost evaluabili. Valoarea mediană a TTS, la urmărirea pe termen lung a tuturor celor 125 pacienți, a fost de 20,3 luni.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu idelalisib la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul neoplasmelor cu limfocite B mature (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma administrării pe cale orală a unei doze unice de idelalisib, concentrațiile plasmatice maxime au fost atinse la 2 până la 4 ore după administrare, în cazul consumului prealabil de alimente, și la 0,5 până la 1,5 ore după administrare, în condiții de repaus alimentar.

În urma administrării a 150 mg idelalisib de două ori pe zi, valorile medii (interval) ale C_{max} și ASC la starea de echilibru au fost de 1953 (272; 3905) ng/ml și 10439 (2349; 29315) ng•oră/ml pentru idelalisib și, respectiv, 4039 (669; 10897) ng/ml și 39744 (6002; 119770) ng•oră/ml pentru GS-563117. Expunerile plasmatice (C_{max} și ASC) la idelalisib sunt aproximativ proporționale cu doza, pentru doze cuprinse între 50 mg și 100 mg, și au valori inferioare celor care ar corespunde unor expuneri proporționale cu doza, pentru doze de peste 100 mg.

Efectele alimentelor

Comparativ cu condițiile de repaus alimentar, administrarea unei capsule (forma farmaceutică inițială) de idelalisib împreună cu o masă cu conținut lipidic ridicat nu a determinat nicio modificare a C_{max} și a determinat o creștere cu 36% a valorii medii a ASC_{inf} . Idelalisibul poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Idelalisibul se leagă în proporție de 93% până la 94% de proteinele plasmatice umane, la concentrații observate clinic. Raportul dintre media concentrațiilor sanguine și plasmatice de medicament a fost de aproximativ 0,5. Volumul aparent de distribuție pentru idelalisib (valoare medie) a fost de aproximativ 96 l.

Metabolizare

Idelalisibul este metabolizat în principal prin intermediul aldehyd-oxidazei și într-o măsură mai mică prin intermediul CYP3A și al UGT1A4. GS-563117, metabolitul principal și singurul metabolit din circulație, nu prezintă activitate asupra PI3Kδ.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru idelalisib a fost de 8,2 (interval: 1,9; 37,2) ore și clearance-ul aparent al idelalisibului a fost de 14,9 (interval: 5,1; 63,8) l/oră după administrarea pe cale orală a 150 mg de două ori pe zi. După administrarea orală a unei doze unice de 150 mg idelalisib marcat cu [¹⁴C], aproximativ 78% și 15% din doză a fost excretată în materiile fecale și, respectiv, în urină. Idelalisibul în formă nemodificată a fost răspunzător pentru 23% din radioactivitatea totală detectată în urină în interval de 48 ore și pentru 12% din radioactivitatea totală detectată în materiile fecale în interval de 144 ore.

Date *in vitro* privind interacțiunile

Datele *in vitro* au indicat faptul că idelalisibul nu este un inhibitor al enzimelor metabolizante CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A sau UGT1A1 și nici al transportorilor OAT1, OAT3 sau OCT2.

GS-563117 nu este un inhibitor al enzimelor metabolizante CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau UGT1A1 și nici al transportorilor gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 sau OCT2.

Grupe speciale de pacienți

Sex și origine etnică

Analizele de farmacocinetică populațională au indicat faptul că sexul și originea etnică nu au avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la idelalisib sau la GS-563117.

Pacienți vârstnici

Analizele de farmacocinetică populațională au indicat faptul că vârsta nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la idelalisib sau la GS-563117, inclusiv în cazul pacienților vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste), comparativ cu pacienții mai tineri.

Insuficiență renală

Farmacocinetica și siguranța idelalisibului au fost evaluate într-un studiu incluzând subiecți sănătoși și pacienți cu insuficiență renală severă (valoarea estimată a Cl_{Cr} între 15 și 29 ml/min). În urma administrării unei doze unice de 150 mg, nu s-au observat modificări relevante din punct de vedere clinic ale expunerilor la idelalisib sau la GS-563117 la pacienții cu insuficiență renală severă, comparativ cu subiecții sănătoși.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica și siguranța idelalisibului au fost evaluate într-un studiu incluzând subiecți sănătoși și pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) sau severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). În urma administrării unei doze unice de 150 mg, ASC pentru idelalisib (total, adică legat și liber) a fost cu ~60% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, comparativ cu subiecții de control. După eliminarea diferențelor cauzate de legarea de proteine, ASC pentru idelalisib (liber) a fost cu ~80% (de 1,8 ori) mai crescută în cazul insuficienței moderate și cu ~152% (de 2,5 ori) mai crescută în cazul insuficienței severe, comparativ cu subiecții de control.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica idelalisibului nu a fost stabilită la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doze repetate

Idelalisibul a determinat depleția țesutului limfoid la nivelul splinei, timusului, ganglionilor limfatici și al țesuturilor limfoide asociate intestinului. În general, zonele dependente de limfocitele B au fost mai afectate decât zonele dependente de limfocitele T. La șobolani, idelalisibul poate inhiba procesul de formare de anticorpi dependent de suportul limfocitelor T. Cu toate acestea, idelalisibul nu a inhibat răspunsul normal al gazdei la *Staphylococcus aureus* și nu a exacerbat efectul mielosupresor al ciclofosfamidei. Nu se consideră că idelalisibul ar avea un efect imunosupresor pronunțat.

Idelalisibul a determinat modificări inflamatorii atât la șobolani, cât și la câini. În studii cu durata de până la 4 săptămâni, efectuate la șobolani și la câini, s-a observat necroză hepatică la expuneri de 7 ori și, respectiv, de 5 ori mai mari decât expunerea la om, pe baza ASC. Creșterile valorilor transaminazelor serice s-au corelat cu necroza hepatică la câini, dar nu au fost observate la șobolani. În studii de 13 săptămâni sau de durată mai lungă, efectuate la șobolani și la câini, nu s-au observat insuficiență hepatică sau creșteri cronice ale valorilor transaminazelor.

Genotoxicitate

Idelalisibul nu a indus mutații la testul de mutagenză microbiană (Ames), nu a demonstrat efecte clastogene la testul privind apariția aberațiilor cromozomiale, efectuat *in vitro* utilizând limfocite din sângele periferic uman, și nu a demonstrat genotoxicitate în testul micronucleilor, efectuat *in vivo* la șoareci.

Carcinogenitate

Potențialul de carcinogenitate al idelalisibului a fost evaluat într-un studiu cu durata de 26 săptămâni la șoareci transgenici RasH2 și într-un studiu cu durata de 2 ani la șobolani. Idelalisibul nu a fost carcinogen în cazul expunerilor de până la 1,4/7,9 ori mai mari la șoareci (masculi/femele), comparativ cu expunerea la pacienții cu afecțiuni hematologice maligne la care s-a administrat doza recomandată de 150 mg de două ori pe zi. În cazul expunerilor de până la 0,4 ori mai mari comparativ cu expunerea la om, la doza recomandată, a fost observată, la șobolanii masculi, o creștere legată de doză a tumorilor celulelor insulare pancreatice, cu incidență scăzută; nu a fost observată o constatare similară la femelele de șobolan, în cazul unei margini de expunere de 0,62 ori mai mari.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere și a dezvoltării

Într-un studiu privind dezvoltarea embriofetală la șobolani s-au observat creșterea numărului de pierderi postimplantare, malformații (absența vertebrelor caudale și, în unele cazuri, și a vertebrelor sacrale), modificări scheletice și greutate fetală scăzută. Malformațiile au fost observate la expuneri de cel puțin 12 ori mai mari decât expunerea la om, pe baza ASC. Efectele asupra dezvoltării embrio-fetale nu au fost studiate la o altă specie.

S-a observat degenerarea tubilor seminiferi testiculari în studiile cu doze repetate cu durata de 2 până la 13 săptămâni, efectuate la câini și șobolani, dar nu și în studiile de 26 săptămâni sau de durată mai lungă. Într-un studiu privind fertilitatea la masculii de șobolan s-au observat scăderi ale greutății epididimului și a testiculelor, fără a se observa însă efecte adverse asupra parametrilor de evaluare a împerecherii sau fertilității; nu s-au observat modificarea sau reducerea spermatogenezei. Fertilitatea femelelor de șobolan nu a fost afectată.

Fototoxicitate

Evaluarea potențialului idelalisibului de a determina fototoxicitate la nivelul liniilor celulare de fibroblaști embrionari murini BALB/c 3T3 nu a fost concludentă, din cauza citotoxicității observate la testele *in vitro*. Metabolitul principal, GS-563117, poate determina creșterea fototoxicității atunci când celulele sunt expuse simultan la lumina UVA. Există un risc potențial ca idelalisibul, prin intermediul metabolitului său principal, GS-563117, să determine fotosensibilitate la pacienții tratați.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Hidroxiopropil celuloză (E463)
Croscarmeloză sodică
Amidonglicolat de sodiu
Stearat de magneziu

Film

Alcool polivinilic (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553B)
Galben amurg FCF (E110)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEİD), prevăzut cu un sistem de închidere securizat pentru copii, din polipropilenă, conținând 60 comprimate filmate și un tampon de vată sintetică (poliester).

Fiecare cutie conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/938/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 septembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zydelig 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține idelalisib 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat, de culoare roz, de formă ovală, cu dimensiunile de 10,0 mm x 6,8 mm, marcat cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „150” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zydelig este indicat în asociere cu un anticorp monoclonal anti-CD20 (rituximab sau ofatumumab) pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC):

- căroră li s-a administrat cel puțin un tratament anterior (vezi pct. 4.4) sau
- ca tratament de primă linie în prezența deleției 17p sau a mutației *TP53*, la pacienți care nu sunt eligibili pentru nicio altă terapie (vezi pct. 4.4).

Zydelig este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (LF), atunci când acesta este refractar la două scheme anterioare de tratament (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Zydelig trebuie efectuat de către un medic cu experiență în administrarea tratamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată de Zydelig este de 150 mg, administrată oral, de două ori pe zi. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Dacă pacientul omite o doză de Zydelig și trec mai puțin de 6 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată în mod obișnuit, pacientul trebuie să administreze doza omisă cât mai curând posibil și apoi să revină la schema de administrare obișnuită. Dacă un pacient omite o doză și trec mai mult de 6 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul nu trebuie să mai administreze doza omisă și trebuie numai să revină la schema de administrare obișnuită.

Modificarea dozei

Valori crescute ale transaminazelor hepatice

Tratamentul cu Zydelig trebuie întrerupt în cazul unei creșteri de gradul 3 sau 4 a aminotransferazelor (alanin-aminotransferaza [ALT]/aspartat-aminotransferaza [AST] > 5 x limita superioară a valorilor

normale [LSVN]). După revenirea valorilor la gradul 1 sau la normal ($ALT/AST \leq 3 \times LSVN$), se poate relua tratamentul cu o doză de 100 mg, de două ori pe zi.

Dacă reacția adversă nu reappare, doza poate fi crescută din nou la 150 mg de două ori pe zi, în funcție de opțiunea medicului curant.

Dacă reacția adversă reappare, tratamentul cu Zydelig trebuie întrerupt până la revenirea valorilor la gradul 1 sau la normal, ulterior avându-se în vedere reînceperea tratamentului cu o doză de 100 mg de două ori pe zi, în funcție de opțiunea medicului (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Diaree/colită

Tratamentul cu Zydelig trebuie întrerupt în cazul apariției diareei/colitei de gradul 3 sau 4. După ce diareea/colita a revenit la gradul 1 sau a dispărut, se poate relua tratamentul cu o doză de 100 mg, de două ori pe zi. Dacă diareea/colita nu reappare, doza poate fi crescută din nou la 150 mg de două ori pe zi, în funcție de opțiunea medicului curant (vezi pct. 4.8).

Pneumonită

Tratamentul cu Zydelig trebuie întrerupt în cazul în care se suspectează apariția pneumonitei. După remiterea pneumonitei, se poate lua în considerare reluarea tratamentului cu o doză de 100 mg, de două ori pe zi, dacă acest lucru este adecvat. Tratamentul cu Zydelig trebuie oprit definitiv în cazul apariției pneumonitei simptomatice sau pneumoniei organizate moderate sau severe (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Erupție cutanată tranzitorie

Tratamentul cu Zydelig trebuie întrerupt în cazul apariției unei erupții cutanate tranzitorii de gradul 3 sau 4. După ce erupția cutanată tranzitorie a revenit la gradul 1 sau a dispărut, se poate relua tratamentul cu o doză de 100 mg, de două ori pe zi. Dacă erupția cutanată tranzitorie nu reappare, doza poate fi crescută din nou la 150 mg de două ori pe zi, în funcție de opțiunea medicului curant (vezi pct. 4.8).

Neutropenie

Tratamentul cu Zydelig trebuie întrerupt la pacienți în cursul perioadei în care numărul absolut de neutrofile (NAN) se situează sub $500 \text{ per } \text{mm}^3$. NAN trebuie monitorizat cel puțin săptămânal până când valoarea NAN este $\geq 500 \text{ per } \text{mm}^3$, moment când se poate relua tratamentul cu o doză de 100 mg, de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

NAN între 1000 și $< 1500/\text{mm}^3$	NAN între 500 și $< 1000/\text{mm}^3$	NAN $< 500/\text{mm}^3$
Se menține administrarea Zydelig.	Se menține administrarea Zydelig. Se monitorizează NAN cel puțin săptămânal.	Se întrerupe administrarea Zydelig. Se monitorizează valoarea NAN cel puțin săptămânal, până când valoarea NAN este $\geq 500/\text{mm}^3$, apoi se poate relua administrarea Zydelig cu o doză de 100 mg, de două ori pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare specifică a dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la inițierea tratamentului cu Zydelig la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, dar se recomandă monitorizarea cu atenție a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Nu există date suficiente pentru a face recomandări privind doza pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă. De aceea, se recomandă precauție în cazul administrării de Zydelig la această grupă de pacienți și se recomandă monitorizarea cu atenție a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Zydelig la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Zydelig se administrează pe cale orală. Pacienții trebuie sfătuiți să înghită comprimatul întreg. Comprimatul filmat nu trebuie mestecat sau zdrobit. Comprimatul filmat poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții grave

Tratamentul cu Zydelig nu trebuie inițiat la pacienții cu orice dovezi ale prezenței unei infecții sistemice bacteriene, fungice sau virale în curs.

La utilizarea idelalisibului au apărut infecții grave și letale, incluzând infecții oportuniste, cum sunt pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) și infecția cu citomegalovirus (CMV). Prin urmare, tuturor pacienților trebuie să li se administreze tratament profilactic pentru PPJ, pe tot parcursul tratamentului cu idelalisib și pentru o perioadă de 2 până la 6 luni după întreruperea tratamentului. Durata profilaxiei post-tratament trebuie stabilită în funcție de opinia clinică și poate ține seama de factorii de risc ai pacientului, cum sunt tratamentul concomitent cu corticosteroizi și neutropenia prelungită (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al semnelor și simptomelor respiratorii pe tot parcursul tratamentului. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze cu promptitudine apariția unor noi simptome respiratorii.

Se recomandă monitorizarea clinică și de laborator regulată pentru infecția cu CMV, la pacienții cu serologie CMV pozitivă la începutul tratamentului cu idelalisib sau cu alte dovezi de antecedente de infecție cu CMV. Pacienții cu viremie CMV fără semne clinice asociate de infecție cu CMV trebuie monitorizați cu atenție. Pentru pacienții cu dovezi de viremie CMV și semne clinice de infecție cu CMV, trebuie luată în considerare întreruperea administrării idelalisibului până la remiterea infecției. Dacă se consideră că beneficiile reluării administrării idelalisibului depășesc riscurile, trebuie luată în considerare administrarea de tratament preventiv pentru CMV.

Au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în urma utilizării idelalisibului în contextul unor terapii imunosupresoare anterioare sau concomitente care au fost asociate cu LMP. Medicii trebuie să aibă în vedere LMP ca parte a diagnosticului diferențial la pacienții cu semne sau simptome neurologice, cognitive sau comportamentale nou apărute sau agravate. Dacă se suspectează LMP, atunci trebuie efectuate investigații diagnostice adecvate și tratamentul trebuie suspendat până la excluderea LMP. Dacă există incertitudini, trebuie avute în vedere consultul neurologic și măsuri adecvate pentru diagnosticul LMP, inclusiv explorare RMN, preferabil cu substanță de contrast, testarea lichidului cefalorahidian (LCR) pentru ADN viral JC și reevaluare neurologică.

Neutropenie

La pacienții tratați cu idelalisib a apărut neutropenie de gradul 3 sau 4, asociată tratamentului, inclusiv neutropenie febrilă. La toți pacienții trebuie monitorizată hemoleucograma cu formulă leucocitară, cel puțin o dată la 2 săptămâni, în primele 6 luni de tratament cu idelalisib și cel puțin o dată pe săptămână la pacienții cu neutropenie, atât timp cât valoarea NAN este mai mică de 1000 per mm³ (vezi pct. 4.2).

Hepatotoxicitate

În studiile clinice efectuate cu idelalisib s-au observat creșteri de gradul 3 și 4 ale valorilor ALT și AST (> 5 x LSVN). De asemenea, au existat cazuri de leziuni hepatocelulare, inclusiv insuficiență hepatică. Au fost observate creșteri ale transaminazelor hepatice în primele 12 săptămâni de tratament, care au fost reversibile la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2). În cazul pacienților care au reluat tratamentul cu idelalisib cu doză scăzută, 26% dintre aceștia au prezentat recurențe a creșterii valorilor ALT/AST. Tratamentul cu Zydelig trebuie întrerupt în cazul unei creșteri a valorilor ALT/AST de gradul 3 sau 4, iar funcția hepatică trebuie monitorizată. Tratamentul poate fi reluat cu o doză scăzută atunci când valorile revin la gradul 1 sau la normal (ALT/AST ≤ 3 x ULN).

Valorile ALT, AST și ale bilirubinei totale trebuie monitorizate la toți pacienții, la interval de 2 săptămâni în primele 3 luni de tratament, iar ulterior în funcție de necesitățile clinice. Dacă se observă creșteri ale valorilor ALT și/sau AST de gradul 2 sau mai mari, valorile ALT, AST și ale bilirubinei totale ale pacienților trebuie monitorizate săptămânal, până când valorile revin la gradul 1 sau la normal.

Diaree/colită

Relativ târziu (câteva luni) după începerea tratamentului a fost raportată apariția unor cazuri de colită severă, determinată de medicament, evoluând uneori cu agravare rapidă, dar care s-a remis în decurs de câteva săptămâni după întreruperea tratamentului și administrarea unui tratament simptomatic (de exemplu medicamente antiinflamatoare, precum budesonida enterică).

Experiența referitoare la tratamentul pacienților prezentând antecedente de boală intestinală inflamatorie este foarte limitată.

Pneumonită și pneumonie organizată

În asocierie cu utilizarea idelalisibului au fost raportate cazuri de pneumonită și pneumonie organizată (unele cu rezultat letal). La pacienții care prezintă evenimente adverse pulmonare grave, administrarea de idelalisib trebuie întreruptă și pacientul trebuie evaluat pentru stabilirea etiologiei. În cazul în care este diagnosticată pneumonită sau pneumonie organizată moderată sau severă, trebuie inițiat tratamentul adecvat și administrarea de idelalisib trebuie oprită definitiv.

Sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică

Au fost raportate cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) cu rezultate letale la administrarea idelalisibului concomitent cu alte medicamente asociate cu aceste sindroame. Dacă se suspectează apariția SSJ sau a NET, administrarea de idelalisib trebuie întreruptă imediat și pacientul trebuie tratat în mod corespunzător.

Inductori ai CYP3A

Expunerea la idelalisib poate fi scăzută în cazul administrării concomitente de inductori ai CYP3A, de exemplu rifampicină, fenitoină, sunătoare (*Hypericum perforatum*) sau carbamazepină. Având în vedere că scăderea concentrațiilor plasmatice de idelalisib poate determina scăderea eficacității, administrarea de Zydelig concomitent cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Substraturi ale CYP3A

Metabolitul principal al idelalisibului, GS-563117, este un inhibitor puternic al CYP3A4. De aceea, idelalisibul are potențialul de a interacționa cu medicamentele metabolizate prin intermediul CYP3A, ceea ce poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente (vezi pct. 4.5). Atunci când idelalisibul se administrează concomitent cu alte medicamente, trebuie consultat

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru celelalte medicamente, pentru recomandări cu privire la administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4. Trebuie evitat tratamentul concomitent cu idelalisib și substraturi ale CYP3A care pot determina reacții adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol (de exemplu alfuzosin, amiodaronă, cisapridă, pimozidă, chinidină, ergotamină, dihidroergotamină, quetiapină, lovastatină, simvastatină, sildenafil, midazolam, triazolam) și, dacă este posibil, trebuie utilizate alte medicamente mai puțin afectate de inhibarea CYP3A4.

Insuficiență hepatică

Se recomandă monitorizarea cu atenție a reacțiilor adverse la pacienții prezentând insuficiență hepatică, deoarece se preconizează creșterea expunerii la medicament la această grupă de pacienți, în special la pacienții cu insuficiență hepatică severă. În studiile clinice efectuate cu idelalisib nu au fost incluși pacienți cu insuficiență hepatică severă. Se recomandă precauție în cazul administrării de Zydelig la această grupă de pacienți.

Hepatită cronică

Idelalisibul nu a fost studiat la pacienți cu hepatită cronică activă, inclusiv hepatită virală. Administrarea de Zydelig la pacienți cu hepatită activă trebuie efectuată cu precauție.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive deosebit de eficiente în timpul tratamentului cu idelalisib și timp de o lună după încetarea acestuia (vezi pct. 4.6). Femeile care folosesc contraceptive hormonale trebuie să utilizeze în plus și o metodă de barieră, ca a doua măsură contraceptivă, deoarece până în prezent nu se știe dacă idelalisibul poate diminua eficacitatea contraceptivelor hormonale.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Idelalisibul este metabolizat în principal prin intermediul aldehyd-oxidazei și într-o măsură mai mică prin intermediul CYP3A și al glucuronoconjugării (UGT1A4). Metabolitul său principal, GS-563117, nu este activ din punct de vedere farmacologic. Idelalisibul și GS-563117 sunt substraturi ale gp-P și BCRP.

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii idelalisibului

Inductori ai CYP3A

Într-un studiu clinic privind interacțiunile dintre medicamente s-a observat că administrarea unei doze unice de 150 mg idelalisib concomitent cu rifampicină (un inductor puternic al CYP3A) a determinat o scădere cu ~75% a ASC_{inf} pentru idelalisib. Administrarea de Zydelig concomitent cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A, de exemplu rifampicină, fenitoină, sunătoare sau carbamazepină, trebuie evitată, deoarece poate determina scăderea eficacității (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP3A/gp-P

Într-un studiu clinic privind interacțiunile dintre medicamente s-a observat că administrarea unei doze unice de 400 mg idelalisib concomitent cu 400 mg ketoconazol o dată pe zi (un inhibitor puternic al CYP3A, gp-P și BCRP) a determinat o creștere cu 26% a C_{max} și cu 79% a ASC_{inf} pentru idelalisib. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de idelalisib în cazul administrării împreună cu inhibitori ai CYP3A/gp-P, dar se recomandă monitorizarea cu atenție a reacțiilor adverse.

Efectul idelalisibului asupra farmacocineticii altor medicamente

Substraturi ale CYP3A

Metabolitul principal al idelalisibului, GS-563117, este un inhibitor puternic al CYP3A. Într-un studiu clinic privind interacțiunile dintre medicamente s-a observat că administrarea de idelalisib concomitent cu midazolam (un substrat sensibil al CYP3A) a determinat o creștere cu ~140% a C_{max} și cu ~440% a ASC_{inf} pentru midazolam, din cauza inhibării CYP3A de către GS-563117. Administrarea de idelalisib concomitent cu substraturi ale CYP3A poate determina creșteri ale expunerilor sistemice la aceste medicamente și poate determina amplificarea sau prelungirea efectului terapeutic și a

reacțiilor adverse ale acestora. *In vitro*, inhibarea CYP3A4 a fost ireversibilă și, prin urmare, se preconizează ca revenirea la o activitate enzimatică normală să dureze câteva zile după întreruperea administrării de idelalisib.

Interacțiunile posibile dintre idelalisib și medicamente care sunt substraturi ale CYP3A și sunt administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 1 (creșterea este indicată prin „↑”). Această listă nu este completă și are numai un rol orientativ. În general, trebuie consultat RCP pentru celelalte medicamente, pentru recomandări privind administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.4).

Tabelul 1: Interacțiuni dintre idelalisib și alte medicamente care sunt substraturi ale CYP3A

Medicament	Efectul preconizat al idelalisibului asupra concentrațiilor de medicament	Recomandarea clinică în cazul administrării concomitente de idelalisib
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ALFA-1 ADRENERGICI		
Alfuzosin	↑ concentrațiile plasmatic	Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu alfuzosin.
ANALGEZICE		
Fentanil, alfentanil, metadonă, buprenorfină/naloxonă	↑ concentrațiile plasmatic	Se recomandă monitorizarea cu atenție a reacțiilor adverse (de exemplu detresă respiratorie, sedare).
ANTIARITMICE		
Amiodaronă, chinidină	↑ concentrațiile plasmatic	Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu amiodaronă sau chinidină.
Beprihidil, disopiramidă, lidocaină	↑ concentrațiile plasmatic	Se recomandă monitorizarea clinică.
MEDICAMENTE ANTINEOPLAZICE		
Inhibitori ai tirozin-kinazei, cum sunt dasatinibul și nilotinibul; vincristină și vinblastină	↑ concentrațiile plasmatic	Se recomandă monitorizarea cu atenție a toleranței la aceste medicamente antineoplazice.
ANTICOAGULANTE		
Warfarină	↑ concentrațiile plasmatic	Se recomandă monitorizarea valorilor raportului normalizat internațional (INR) în cazul administrării concomitente și după întreruperea tratamentului cu idelalisib.
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină	↑ concentrațiile plasmatic	Trebuie monitorizate concentrațiile medicamentului anticonvulsivant.
ANTIDEPRESIVE		
Trazodonă	↑ concentrațiile plasmatic	Se recomandă ajustarea cu atenție a dozei de antidepresiv și monitorizarea răspunsului la acesta.
ANTIGUTOASE		
Colchicină	↑ concentrațiile plasmatic	Pot fi necesare scăderi ale dozelor de colchicină. Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu colchicina la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Medicament	Efectul preconizat al idelalisibului asupra concentrațiilor de medicament	Recomandarea clinică în cazul administrării concomitente de idelalisib
ANTIHIPERTENSIVE		
Amlodipină, diltiazem, felodipină, nifedipină, nicardipină	↑ concentrațiile plasmatice	Se recomandă monitorizarea clinică a efectului terapeutic și a reacțiilor adverse.
ANTIINFECȚIOASE		
Antifungice		
Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ concentrațiile plasmatice	Se recomandă monitorizarea clinică.
Antimicobacteriene		
Rifabutină	↑ concentrațiile plasmatice	Se recomandă monitorizarea frecventă pentru a detecta apariția reacțiilor adverse asociate rifabutinei, inclusiv neutropenia și uveita.
Inhibitori ai proteazei VHC		
Boceprevir, telaprevir	↑ concentrațiile plasmatice	Se recomandă monitorizarea clinică.
Antibiotice macrolide		
Claritromicină, telitromicină	↑ concentrațiile plasmatice	Nu este necesară ajustarea dozelor de claritromicină la pacienții cu funcție renală normală sau cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [Cl _{Cr}] 60-90 ml/min). Se recomandă monitorizarea clinică la pacienții cu Cl _{Cr} < 90 ml/min. La pacienții cu Cl _{Cr} < 60 ml/min, trebuie avută în vedere administrarea altor antibiotice. În cazul administrării de telitromicină, se recomandă monitorizarea clinică.
ANTIPSIHOTICE/NEUROLEPTICE		
Quetiapină, pimozidă	↑ concentrațiile plasmatice	Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu quetiapină sau pimozidă. Se poate lua în considerare administrarea altor medicamente, cum este olanzapina.
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR PENTRU ENDOTELINĂ		
Bosentan	↑ concentrațiile plasmatice	Se recomandă precauție, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a detecta apariția toxicității asociate bosentanului.
ALCALOIZI DIN ERGOT		
Ergotamină, dihidroergotamină	↑ concentrațiile plasmatice	Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu ergotamină sau dihidroergotamină.
MEDICAMENTE PENTRU MOTILITATEA GASTRO-INTESTINALĂ		
Cisapridă	↑ concentrațiile plasmatice	Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu cisapridă.

Medicament	Efectul preconizat al idelalisibului asupra concentrațiilor de medicament	Recomandarea clinică în cazul administrării concomitente de idelalisib
GLUCOCORTICOIZI		
Corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie/nazală: budesonidă, fluticazonă	↑ concentrațiile plasmatice	Se recomandă monitorizarea clinică.
Budesonidă administrată pe cale orală	↑ concentrațiile plasmatice	Se recomandă monitorizarea clinică pentru a detecta semnele/simptomele asociate cu apariția efectelor exagerate ale corticosteroizilor.
INHIBITORI AI HMG CO-A REDUCTAZEI		
Lovastatină, simvastatină	↑ concentrațiile plasmatice	Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu lovastatină sau simvastatină.
Atorvastatină	↑ concentrațiile plasmatice	Se recomandă monitorizarea clinică și se poate considera inițierea atorvastatinei într-o doză mai scăzută. Alternativ, se poate considera administrarea de pravastatină, rosuvastatină sau pitavastatină.
IMUNOSUPRESIVE		
Ciclosporină, sirolimus, tacrolimus	↑ concentrațiile plasmatice	Se recomandă monitorizarea terapeutică.
BETA-AGONIST ADMINISTRAT PE CALE INHALATORIE		
Salmeterol	↑ concentrațiile plasmatice	Nu se recomandă administrarea concomitentă de salmeterol și idelalisib. Această asocieră poate determina un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse cardiovasculare asociate salmeterolului, inclusiv prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală.

Medicament	Efectul preconizat al idelalisibului asupra concentrațiilor de medicament	Recomandarea clinică în cazul administrării concomitente de idelalisib
INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI		
Sildenafil	↑ concentrațiile plasmatic	Pentru hipertensiunea arterială pulmonară: Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu sildenafil.
Tadalafil	↑ concentrațiile plasmatic	Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de tadalafil și idelalisib, inclusiv luarea în considerare a scăderii dozei. Pentru disfuncția erectilă:
Sildenafil, tadalafil	↑ concentrațiile plasmatic	Trebuie luate măsuri speciale de precauție și poate fi luată în considerare scăderea dozei în cazul prescrierii sildenafilului sau a tadalafilului concomitent cu idelalisib, monitorizându-se frecvent apariția evenimentelor adverse.
SEDATIVE/HIPNOTICE		
Midazolam (pe cale orală), triazolam	↑ concentrațiile plasmatic	Idelalisibul nu trebuie administrat concomitent cu midazolam (pe cale orală) sau triazolam.
Buspironă, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ concentrațiile plasmatic	Se recomandă monitorizarea concentrațiilor de sedative/hipnotice și poate fi luată în considerare scăderea dozei.

Substraturi ale CYP2C8

In vitro, idelalisibul a determinat atât inhibarea, cât și inducerea CYP2C8, dar nu se știe dacă acest lucru determină un efect *in vivo* asupra substraturilor CYP2C8. Se recomandă precauție în cazul administrării de Zydelig concomitent cu medicamente care prezintă un indice terapeutic îngust și care sunt substraturi ale CYP2C8 (paclitaxel).

Substraturi ale enzimelor inductibile (de exemplu CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 și UGT)

In vitro, idelalisibul a indus multiple enzime și nu se poate exclude riscul ca administrarea de idelalisib să determine diminuarea expunerii la medicamente care sunt substraturi ale enzimelor inductibile, cum sunt CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 și UGT, și prin aceasta scăderea eficacității respectivelor medicamente. Se recomandă precauție în cazul administrării de Zydelig concomitent cu medicamente care prezintă un indice terapeutic îngust și care sunt substraturi ale acestor enzime (warfarină, fenitoină, S-mefenitoină).

Substraturi ale BCRP, OATP1B1, OATP1B3 și gp-P

Administrarea concomitentă de doze multiple de 150 mg idelalisib de două ori pe zi la subiecți sănătoși a determinat expuneri comparabile la rosuvastatină (Î 90% pentru ASC: 87, 121) și digoxină (Î 90% pentru ASC: 98, 111), sugerând că idelalisibul nu determină o inhibare relevantă din punct de vedere clinic a BCRP, OATP1B1/1B3 sau a gp-P sistemice. Nu se poate exclude riscul inhibării gp-P la nivelul tractului gastro-intestinal, care ar putea determina creșterea expunerii la medicamente care sunt substraturi sensibile ale gp-P intestinale, cum este dabigatran etexilat.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Pe baza constatărilor făcute la animale, idelalisibul poate avea efecte dăunătoare asupra fătului. Femeile trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Zydelig și timp de o lună după încheierea acestuia. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive deosebit de eficiente în timpul tratamentului cu Zydelig și timp de o lună după încetarea acestuia. Până în prezent nu se știe dacă idelalisibul poate diminua eficacitatea contraceptivelor hormonale și, de aceea, femeile care folosesc contraceptive hormonale trebuie să utilizeze în plus și o metodă de barieră, ca a doua măsură contraceptivă.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea idelalisibului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Zydelig nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă idelalisibul și metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Zydelig.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul idelalisibului asupra fertilității la om. Studiile la animale sugerează posibilitatea existenței unor efecte dăunătoare ale idelalisibului asupra fertilității și dezvoltării fetale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zydelig nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe datele provenite din două studii de fază 3 (studiul 312-0116 și studiul 312-0119) și șase studii de fază 1 și 2. Studiul 312-0116 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, placebo controlat, în care la 110 pacienți cu LLC tratată anterior s-a administrat idelalisib + rituximab. În plus, 86 pacienți din acest studiu, care au fost randomizați pentru a li se administra placebo + rituximab, au trecut la administrarea de idelalisib în monoterapie în cadrul unui studiu de prelungire (studiul 312-0117). Studiul 312-0119 a fost un studiu randomizat, controlat, în regim deschis, în care la 173 pacienți cu LLC tratată anterior s-a administrat idelalisib + ofatumumab. Studiile de fază 1 și 2 au evaluat siguranța idelalisibului la un total de 535 pacienți cu afecțiuni hematologice maligne, inclusiv 399 pacienți cărora li s-a administrat idelalisib (orice doză) în monoterapie și 136 pacienți cărora li s-a administrat idelalisib în asociere cu un anticorp monoclonal anti-CD20 (rituximab sau ofatumumab).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la medicament observate în cazul utilizării de idelalisib în monoterapie sau în asociere cu anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab sau ofatumumab) sunt prezentate în Tabelul 2. Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de aparatele, sistemele și organele afectate și de

frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Reacțiile adverse la medicament observate în studiile clinice la pacienți cu afecțiuni hematologice maligne cărora li s-a administrat idelalisib

Reacție adversă	Orice grad	Grad ≥ 3
<i>Infecții și infestări</i>		
Infecții (inclusiv pneumonie cu <i>Pneumocystis jirovecii</i> și CMV)*	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		
Neutropenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Limfocitoză**	Foarte frecvente	Frecvente
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		
Pneumonită	Frecvente	Frecvente
Pneumonie organizată	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		
Diaree/colită	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		
Valori crescute ale transaminazelor	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Leziuni hepatocelulare	Frecvente	Frecvente
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		
Erupție cutanată tranzitorie***	Foarte frecvente	Frecvente
Sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică	Rare	Rare
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>		
Pirexie	Foarte frecvente	Frecvente
<i>Investigații diagnostice</i>		
Valori crescute ale trigliceridelor	Foarte frecvente	Frecvente

* Compuse din infecții oportuniste, precum și infecții bacteriene și virale, cum sunt pneumonia, bronșita și sepsisul.

** Limfocitoza indusă cu idelalisib nu trebuie să fie considerată o afecțiune progresivă în absența altor rezultate medicale (vezi pct. 5.1).

*** Include termenii preferați dermatită exfoliativă, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă, afecțiune cutanată și erupție cutanată exfoliativă.

Descrierea unor reacții adverse selectate

Infecții (vezi pct. 4.4)

În studiile clinice cu idelalisib s-au observat frecvențe mai crescute ale infecțiilor, în mod global, incluzând infecții de gradul 3 și 4, în cadrul grupurilor de tratament cu idelalisib, comparativ cu grupurile de control. Cel mai frecvent observate au fost infecțiile la nivelul sistemului respirator și evenimentele septice. În multe cazuri, agentul patogen nu a fost identificat; cu toate acestea, printre cei identificați s-au aflat agenți patogeni convenționali și oportuniști, incluzând PPJ și CMV. Aproape toate infecțiile de tipul PPJ, inclusiv cazurile letale, au apărut în absența profilaxiei pentru PPJ. Au existat cazuri de PPJ după oprirea tratamentului cu idelalisib.

Erupții cutanate tranzitorii

Erupțiile cutanate tranzitorii au fost în general de intensitate ușoară până la moderată și au determinat întreruperea tratamentului la 1,7% dintre pacienți. În studiile 312-0116/0117 și 312-0119, erupțiile cutanate tranzitorii (manifestate sub formă de dermatită exfoliativă, erupție cutanată tranzitorie, erupție

cutanată eritematoasă, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă și afecțiune cutanată) au apărut la 28,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat idelalisib + un anticorp monoclonal anti-CD20 (rituximab sau ofatumumab) și la 7,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat exclusiv un anticorp monoclonal anti-CD20 (rituximab sau ofatumumab). Dintre aceștia, la 4,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat idelalisib + un anticorp monoclonal anti-CD20 (rituximab sau ofatumumab) și la 1,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat exclusiv un anticorp monoclonal anti-CD20 (rituximab sau ofatumumab) au apărut erupții cutanate tranzitorii de gradul 3; niciun pacient nu a prezentat evenimente adverse de gradul 4. În general, erupțiile cutanate tranzitorii s-au remis prin tratament (de exemplu corticosteroizi administrați topic și/sau pe cale orală, difenhidramină) și în urma întreruperii administrării medicamentului de studiu în cazurile severe (vezi pct. 5.3 Fototoxicitate).

Sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (vezi pct. 4.4)

Au apărut rar cazuri de SSJ și NET la administrarea idelalisibului concomitent cu alte medicamente asociate cu aceste sindroame (bendamustină, rituximab, alopurinol și amoxicilină). SSJ sau NET a apărut în interval de o lună de la administrarea asocierii medicamentoase și a condus la rezultate letale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate (vezi pct. 4.8). Tratamentul supradozajului cu Zydelig constă din măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, codul ATC: **L01XX47**

Mecanism de acțiune

Idelalisibul inhibă fosfatidilinozitol-3-kinaza p110δ (PI3Kδ), care este hiperactivă în afecțiunile maligne ale limfocitelor B și are un rol important în multiple căi de semnalizare implicate în proliferarea, supraviețuirea, relocarea și retenția celulelor maligne la nivelul țesuturilor limfoide și al măduvei osoase. Idelalisibul este un inhibitor selectiv al legării adenzin-5'-trifosfatului (ATP) de domeniul catalitic al PI3Kδ, determinând inhibarea fosforilării celui de-al doilea mesager lipidic principal, fosfatidilinozitolul, și împiedicând fosforilarea Akt (protein-kinaza B).

Idelalisibul induce apoptoza și inhibă proliferarea liniilor celulare derivate din limfocite B maligne și a celulelor tumorale primare. Prin inhibarea semnalizării inițiate de legarea chemokinelor CXCR4 și CXCR5 de receptorii pentru chemokine CXCL12 și, respectiv, CXCL13, idelalisibul inhibă relocarea și retenția limfocitelor B maligne în micromediul tumoral, inclusiv în țesuturile limfoide și măduva osoasă.

În studiile clinice nu s-au identificat explicații privind mecanismul de apariție a rezistenței la tratamentul cu idelalisib. Nu sunt planificate investigații suplimentare în acest sens în cadrul studiilor actuale privind malignitatea limfocitelor B.

Efecte farmacodinamice

Electrocardiografice

Efectul idelalisibului (150 mg și 400 mg) asupra intervalului QT/QT_c a fost evaluat într-un studiu de tip încrucișat (*crossover*), placebo controlat și cu un control pozitiv (moxifloxacină 400 mg), care a inclus 40 subiecți sănătoși. La o doză de 2,7 ori mai mare decât doza maximă recomandată, idelalisibul nu a prelungit intervalul QT/QT_c (valori < 10 ms).

Limfocitoză

La inițierea tratamentului cu idelalisib a fost observată o creștere temporară în numărul de limfocite (adică $\geq 50\%$ din creșterea față de nivelul de bază și peste numărul absolut de limfocite de 5.000/mcl). Această situație apare la aproximativ două treimi dintre pacienții cu CLL, tratați cu monoterapia cu idelalisib și o pătrime din pacienții cu CLL tratați cu terapia combinată cu idelalisib. Instalarea limfocitozei izolate apare de obicei în primele 2 săptămâni de la terapia cu idelalisib și este asociată adesea cu reducerea limfopenopatiei. Această limfocitoză observată este un efect farmacodinamic și nu trebuie să fie considerată o afecțiune progresivă în absența altor rezultate clinice.

Eficacitate clinică în leucemia limfocitară cronică

Idelalisibul în asociere cu rituximab

Studiul 312-0116 a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, care a inclus 220 pacienți cu LLC tratată anterior, care necesitau tratament, dar cărora nu li se putea administra chimioterapie citotoxică. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra 8 cicluri de rituximab (primul ciclu cu 375 mg/m² de suprafață corporală [SC], ciclurile următoare cu 500 mg/m² SC) în asociere fie cu placebo, administrat oral de două ori pe zi, fie cu idelalisib 150 mg, de două ori pe zi, până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Vârsta mediană a fost de 71 ani (interval: 47 până la 92), cu 78,2% dintre pacienți cu vârsta peste 65 ani; 65,5% erau bărbați și 90,0% aparțineau rasei albe; 64,1% erau în stadiul Rai III sau IV și 55,9% în stadiul Binet C. Majoritatea pacienților prezentau factori citogenetici de prognostic nefavorabil: 43,2% aveau o deleție cromozomială 17p și/sau o mutație la nivelul proteinei tumorale 53 (TP53), iar 83,6% prezentau gene fără mutații pentru regiunea variabilă a lanțurilor grele ale imunoglobulinelor (IGHV). Valoarea mediană a intervalului de timp de la diagnosticarea LLC până la randomizare a fost de 8,5 ani. Valoarea mediană a scorului pe Scala cumulată de evaluare a bolii (CIRS) a fost de 8. Numărul median de tratamente anterioare a fost de 3,0. Aproape toți pacienții (95,9%) fuseseră tratați anterior cu anticorpi monoclonali anti-CD20. Criteriul principal de evaluare a fost durata de supraviețuire fără progresia bolii (DSFPB). Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelele 3 și 4. Curba Kaplan-Meier pentru DSFPB este prezentată în Figura 1.

Comparativ cu rituximab + placebo, tratamentul cu idelalisib + rituximab a determinat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic și clinic în ceea ce privește parametrii bunăstare fizică, socială și funcțională, precum și în ceea ce privește parametrii specifici pentru leucemie din chestionarul de evaluare funcțională a efectelor tratamentului antineoplazic (FACT-LEU); de asemenea, a determinat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic și clinic în ceea ce privește anxietatea, depresia și capacitatea de efectuare a activităților obișnuite, măsurate folosind chestionarul de evaluare a cinci parametri referitori la calitatea vieții EuroQoL (EQ-5D).

Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea obținute în studiul 312-0116

	Idelalisib + R N = 110	Placebo + R N = 110
DSFPB Mediana (luni) (ÎÎ 95%)	19,4 (12,3; NA)	6,5 (4,0; 7,3)
Riscul relativ (ÎÎ 95%)	0,15 (0,09; 0,24)	
Valoarea p	< 0,0001	
RGR* n (%) (ÎÎ 95%)	92 (83,6%) (75,4; 90,0)	17 (15,5%) (9,3; 23,6)
Probabilitatea relativă (ÎÎ 95%)	27,76 (13,40; 57,49)	
Valoarea p	< 0,0001	
RGL** n/N (%) (ÎÎ 95%)	102/106 (96,2%) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7%) (2,7; 13,4)
Probabilitatea relativă (ÎÎ 95%)	225,83 (65,56; 777,94)	
Valoarea p	< 0,0001	
TTS^ Mediana (luni) (ÎÎ 95%)	NA (NA; NA)	20,8 (14,8; NA)
Riscul relativ (ÎÎ 95%)	0,34 (0,19; 0,60)	
Valoarea p	0,0001	

ÎÎ: interval de încredere; R: rituximab; n: numărul de pacienți care au prezentat răspuns; N: numărul de pacienți din grup; NA: nu a fost atinsă (nu a putut fi estimată). Analizele privind DSFPB, rata globală de răspuns (RGR) și rata de răspuns la nivelul ganglionilor limfatici (RGL) s-au bazat pe evaluările unei comisii independente de evaluare (CIE).

* RGR definită ca proporția de pacienți care au prezentat răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP) pe baza criteriilor de răspuns elaborate de *National Comprehensive Cancer Network* în 2013 și de Cheson (2012).

** RGL definită ca proporția de pacienți la care tratamentul a determinat o scădere $\geq 50\%$ a sumei produselor celor mai mari diametre perpendiculare ale leziunilor de referință. În această analiză au fost incluși numai pacienți pentru care au fost disponibile evaluări atât la momentul inițial, cât și ≥ 1 evaluare ulterioară.

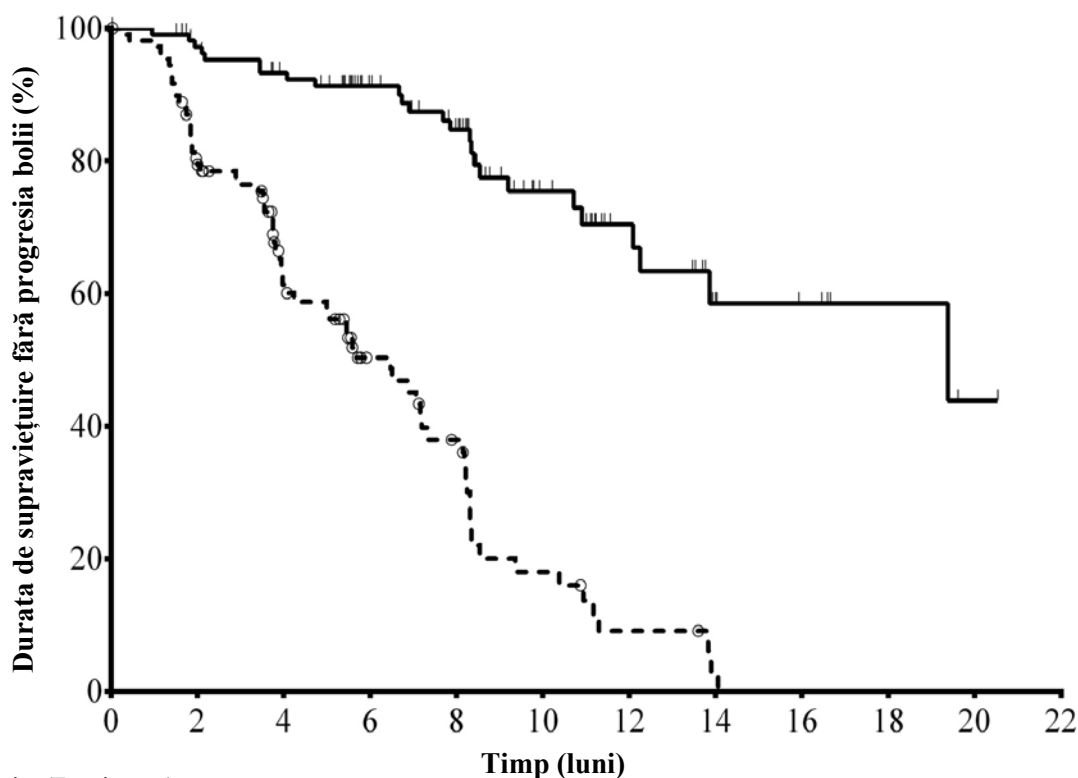
^ Analiza pentru timpul total de supraviețuire (TTS) include datele de la pacienții cărora li s-a administrat placebo + R în studiul 312-0116 și cărora, ulterior, li s-a administrat idelalisib într-un studiu de prelungire; analiza s-a efectuat în conformitate cu „intenția de tratament” (*intention-to-treat analysis*).

Tabelul 4: DSFPB și ratele de răspuns în subgrupurile prespecificate în studiul 312-0116

	Idelalisib + R N = 46	Placebo + R N = 49
Deleția 17p/mutația TP53	N = 46	N = 49
DSFPB mediană (luni) (ÎÎ 95%)	NA (12,3; NA)	4,0 (3,7; 5,7)
Riscul relativ (ÎÎ 95%)	0,13 (0,07; 0,27)	
RGR (ÎÎ 95%)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
IGHV fără mutații	N = 91	N = 93
DSFPB mediană (luni) (ÎÎ 95%)	19,4 (13,9; NA)	5,6 (4,0; 7,2)
Riscul relativ (ÎÎ 95%)	0,14 (0,08; 0,23)	
RGR (ÎÎ 95%)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1% (8,5; 24,0)
Vârsta ≥ 65 ani	N = 89	N = 83
DSFPB mediană (luni) (ÎÎ 95%)	19,4 (12,3; NA)	5,7 (4,0; 7,3)
Riscul relativ (ÎÎ 95%)	0,14 (0,08; 0,25)	
RGR (ÎÎ 95%)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

ÎÎ: interval de încredere; R: rituximab; N: numărul de pacienți din grup, NA: nu a fost atinsă (nu a putut fi estimată)

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a DSFPB din studiul 312-0116 (populația cu „intenția de tratament”)



N cu risc (Evenimente)

Idelalisib + 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 continuă: idelalisib + R (N = 110), linia întreruptă: placebo + R (N = 110)

R: rituximab; N: numărul de pacienți din grup

Analiza DSFPB s-a bazat pe evaluările unei CIE. Pentru pacienții din grupul cu placebo + R, rezumatul include datele până la prima administrare de idelalisib într-un studiu de prelungire.

Studiul 101-08/99 a înrolat 64 pacienți cu LLC netratată anterior, inclusiv 5 pacienți cu limfom cu limfocite mici (LLM). Pacienților li s-a administrat idelalisib în doză de 150 mg de două ori pe zi și rituximab 375 mg/m² SC pe săptămână pentru 8 doze. RGR a fost de 96,9%, cu 12 RC (18,8%) și 50 RP (78,1%), inclusiv 3 RC și 6 RP la pacienții care au prezentat o deleție 17p și/sau o mutație *TP53*, precum și 2 RC și 34 RP la pacienții cu *IGHV* fără mutații. Valoarea mediană a duratei răspunsului (DR) nu a fost atinsă (nu a putut fi estimată).

Idelalisibul în asociere cu ofatumumab

Studiul 312-0119 a fost un studiu de fază 3, randomizat, în regim deschis, multicentric, cu grupuri paralele, care a inclus 261 pacienți cu LLC tratată anterior, care prezentau limfadenopatie măsurabilă, necesitau tratament și la care apăruse progresia LLC < 24 luni de la terminarea ultimului tratament anterior. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra idelalisib 150 mg de două ori pe zi și 12 perfuzii cu ofatumumab pe o perioadă de 24 săptămâni sau 12 perfuzii cu ofatumumab pe o perioadă de 24 săptămâni. Prima perfuzie cu ofatumumab a fost administrată în doză de 300 mg și a fost continuată cu o doză de 1000 mg în grupul tratat cu idelalisib + ofatumumab sau cu o doză de 2000 mg în grupul tratat cu ofatumumab în monoterapie, săptămânal pentru 7 doze, iar apoi o dată la 4 săptămâni pentru 4 doze. Idelalisibul a fost administrat până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Vârsta mediană a fost de 68 ani (interval: 61 până la 74), cu 64,0% dintre pacienți cu vârsta peste 65 ani; 71,3% erau bărbați și 84,3% aparțineau rasei albe; 63,6% erau în stadiul Rai III sau IV și 58,2% în stadiul Binet C. Majoritatea pacienților prezentau factori citogenetici de prognostic

nefavorabil: 39,5% aveau o deleție cromozomială 17p și/sau o mutație la nivelul *TP53*, iar 78,5% prezentau gene fără mutații pentru *IGHV*. Valoarea mediană a intervalului de timp de la diagnosticare a fost de 7,7 ani. Valoarea mediană a scorului CIRS a fost de 4. Numărul median de tratamente anterioare a fost de 3. Criteriul principal de evaluare a fost DSFPB. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelele 5 și 6. Curba Kaplan-Meier pentru DSFPB este prezentată în Figura 2.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea obținute în studiul 312-0119

	Idelalisib + O N = 174	Ofatumumab N = 87
DSFPB Mediana (luni) (Î 95%)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Riscul relativ (Î 95%)	0,27 (0,19; 0,39)	
Valoarea p	< 0,0001	
RGR* n (%) (Î 95%)	131 (75,3%) (68,2; 81,5)	16 (18,4%) (10,9; 28,1)
Probabilitatea relativă (Î 95%)	15,94 (7,8; 32,58)	
Valoarea p	< 0,0001	
RGL** n/N (%) (Î 95%)	153/164 (93,3%) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4; 12,2)
Probabilitatea relativă (Î 95%)	486,96 (97,91; 2424,85)	
Valoarea p	< 0,0001	
TTS Mediana (luni) (Î 95%)	20,9 (20,9; NA)	19,4 (16,9; NA)
Riscul relativ (Î 95%)	0,74 (0,44; 1,25)	
Valoarea p	0,27	

Î: interval de încredere; O: ofatumumab; n: numărul de pacienți care au prezentat răspuns; N: numărul de pacienți din grup; NA: nu a fost atinsă (nu a putut fi estimată). Analizele privind DSFPB, rata globală de răspuns (RGR) și rata de răspuns la nivelul ganglionilor limfatici (RGL) s-au bazat pe evaluările unei comisii independente de evaluare (CIE).

* RGR definită ca proporția de pacienți care au prezentat răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP) și la care răspunsul a fost menținut timp de cel puțin 8 săptămâni.

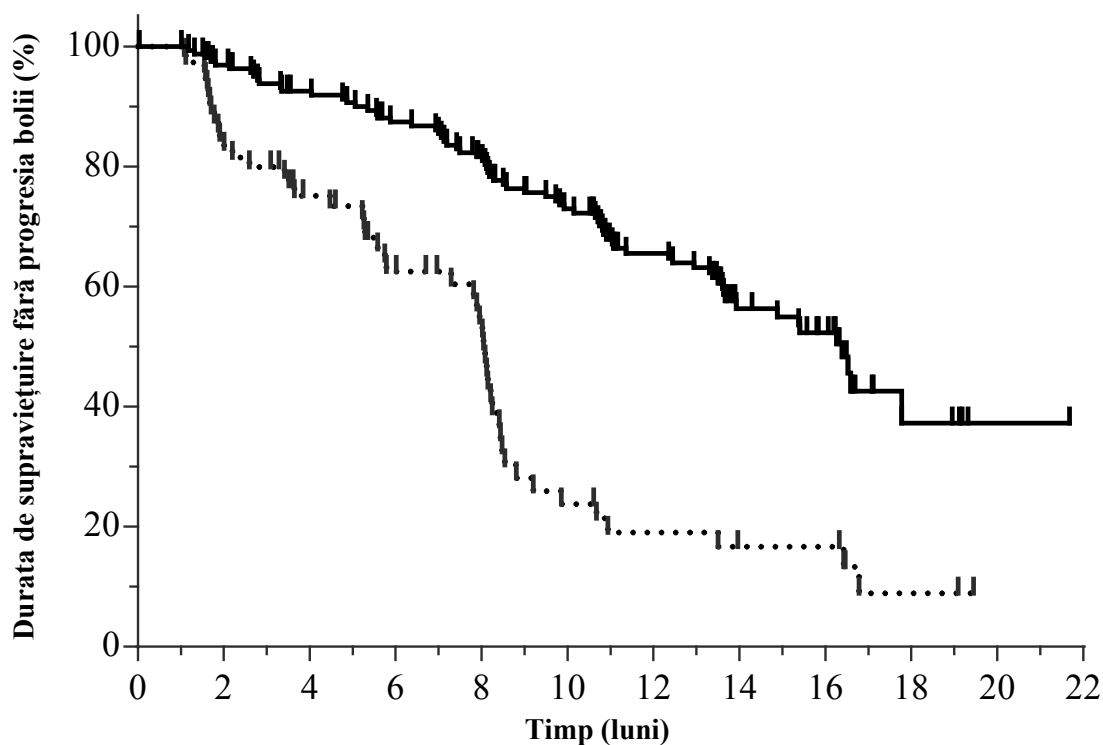
** RGL definită ca proporția de pacienți la care tratamentul a determinat o scădere $\geq 50\%$ a sumei produselor celor mai mari diametre perpendiculare ale leziunilor de referință. În această analiză au fost incluși numai pacienți pentru care au fost disponibile evaluări atât la momentul inițial, cât și ≥ 1 evaluare ulterioară.

Tabelul 6: DSFPB și ratele de răspuns în subgrupurile prespecificate în studiul 312-0119

	Idelalisib + O N = 70	Ofatumumab N = 33
Deleția 17p/mutația TP53		
DSFPB mediană (luni) (Î 95%)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Riscul relativ (Î 95%)	0,32 (0,18; 0,57)	
RGR (Î 95%)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
IGHV fără mutații	N = 137	N = 68
DSFPB mediană (luni) (Î 95%)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Riscul relativ (Î 95%)	0,25 (0,17; 0,38)	
RGR (Î 95%)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
Vârsta ≥ 65 ani	N = 107	N = 60
DSFPB mediană (luni) (Î 95%)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Riscul relativ (Î 95%)	0,30 (0,19; 0,47)	
RGR (Î 95%)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

Î: interval de încredere; O: ofatumumab; N: numărul de pacienți din grup

Figura 2: Curba Kaplan-Meier a DSFPB din studiul 312-0119 (populația cu „intenția de tratament”)



N cu risc (Evenimente)

Idelalisib + 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 continuă: idelalisib + O (N = 174), linia întreruptă: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: numărul de pacienți din grup

Eficacitate clinică în limfomul folicular

Siguranța și eficacitatea idelalisibului au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric cu un singur grup de tratament (studiul 101-09), la care au participat 125 pacienți cu limfom non-Hodgkin cu celule B, indolent (LNHi, incluzând: LF, n = 72; LLM, n = 28; limfom limfoplasmocitic/macroglobulinemie Waldenström [LLP/MW], n = 10; și limfom de zonă marginală [LZM], n = 15). Toți pacienții erau refractari la tratamentul cu rituximab, iar 124 dintre cei 125 pacienți erau refractari la tratamentul cu cel puțin un medicament alchilant. O sută doisprezece pacienți (89,6%) erau refractari la schema de tratament administrată anterior intrării în studiu.

Dintre cei 125 pacienți înrolați, 80 (64%) erau bărbați, vârsta mediană era de 64 ani (interval: 33 până la 87) și 110 (89%) aparțineau rasei albe. Pacienților li s-au administrat 150 mg de idelalisib pe cale orală, de două ori pe zi, până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Criteriul principal de evaluare a fost RGR, definit ca proporția de pacienți care au prezentat RC sau RP (pe baza criteriilor revizuite de răspuns în limfomul malign [Cheson]) sau, pentru pacienții cu macroglobulinemie Waldenström, un răspuns minor (RM) (pe baza criteriilor de evaluare a răspunsului în macroglobulinemia Waldenström [Owen]). DR a fost un criteriu de evaluare secundar, definit ca intervalul de timp de la primul răspuns documentat (RC, RP sau RM) până la progresia bolii (prima documentare) sau decesul din orice cauză. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7: Ratele de răspuns la pacienții cu LF tratați cu idelalisib (evaluarea CIE)

Parametru	Pacienți incluși în studiu n (%)
RGR (limfom folicular)* Î 95%	39 (54,2) 42,0 – 66,0
RGR (toți pacienții)* Î 95%	71 (56,8) 47,6 – 65,6
Categoria de răspuns (limfom folicular)*	
RC	6 (8,3)
RP	33 (45,8)

Î: interval de încredere; n: numărul de pacienți care au prezentat răspuns

* Răspunsul a fost evaluat de o comisie independentă de evaluare (CIE), unde RGR = răspuns complet (RC) + răspuns parțial (RP).

Valoarea mediană a DR, luând în considerare toți pacienții, a fost de 12,5 luni (12,5 luni pentru pacienții cu LLM; valoarea nu a fost atinsă [nu a putut fi estimată] pentru pacienții cu LF, LLP/MW și LZM). Dintre cei 122 pacienți cu ganglioni limfatici măsurabili atât la momentul inițial, cât și ulterior, la 67 pacienți (54,9%) s-a observat o scădere cu $\geq 50\%$ față de momentul inițial a sumei produselor diametrelor (SPD) leziunilor de referință. Dintre pacienții la care nu s-a observat un răspuns, la 10 (8,0%) boala a progresat, acesta fiind cel mai bun rezultat după tratament, iar 2 (1,6%) pacienți nu au fost evaluabili. Valoarea mediană a TTS, la urmărirea pe termen lung a tuturor celor 125 pacienți, a fost de 20,3 luni.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu idelalisib la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul neoplasmelor cu limfocite B mature (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma administrării pe cale orală a unei doze unice de idelalisib, concentrațiile plasmatice maxime au fost atinse la 2 până la 4 ore după administrare, în cazul consumului prealabil de alimente, și la 0,5 până la 1,5 ore după administrare, în condiții de repaus alimentar.

În urma administrării a 150 mg idelalisib de două ori pe zi, valorile medii (interval) ale C_{max} și ASC la starea de echilibru au fost de 1953 (272; 3905) ng/ml și 10439 (2349; 29315) ng•oră/ml pentru idelalisib și, respectiv, 4039 (669; 10897) ng/ml și 39744 (6002; 119770) ng•oră/ml pentru GS-563117. Expunerile plasmatice (C_{max} și ASC) la idelalisib sunt aproximativ proporționale cu doza, pentru doze cuprinse între 50 mg și 100 mg, și au valori inferioare celor care ar corespunde unor expuneri proporționale cu doza, pentru doze de peste 100 mg.

Efectele alimentelor

Comparativ cu condițiile de repaus alimentar, administrarea unei capsule (forma farmaceutică inițială) de idelalisib împreună cu o masă cu conținut lipidic ridicat nu a determinat nicio modificare a C_{max} și a determinat o creștere cu 36% a valorii medii a ASC_{inf} . Idelalisibul poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Idelalisibul se leagă în proporție de 93% până la 94% de proteinele plasmatice umane, la concentrații observate clinic. Raportul dintre media concentrațiilor sanguine și plasmatice de medicament a fost de aproximativ 0,5. Volumul aparent de distribuție pentru idelalisib (valoare medie) a fost de aproximativ 96 l.

Metabolizare

Idelalisibul este metabolizat în principal prin intermediul aldehyd-oxidazei și într-o măsură mai mică prin intermediul CYP3A și al UGT1A4. GS-563117, metabolitul principal și singurul metabolit din circulație, nu prezintă activitate asupra PI3Kδ.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru idelalisib a fost de 8,2 (interval: 1,9; 37,2) ore și clearance-ul aparent al idelalisibului a fost de 14,9 (interval: 5,1; 63,8) l/oră după administrarea pe cale orală a 150 mg de două ori pe zi. După administrarea orală a unei doze unice de 150 mg idelalisib marcat cu [¹⁴C], aproximativ 78% și 15% din doză a fost excretată în materiile fecale și, respectiv, în urină. Idelalisibul în formă nemodificată a fost răspunzător pentru 23% din radioactivitatea totală detectată în urină în interval de 48 ore și pentru 12% din radioactivitatea totală detectată în materiile fecale în interval de 144 ore.

Date *in vitro* privind interacțiunile

Datele *in vitro* au indicat faptul că idelalisibul nu este un inhibitor al enzimelor metabolizante CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A sau UGT1A1 și nici al transportorilor OAT1, OAT3 sau OCT2.

GS-563117 nu este un inhibitor al enzimelor metabolizante CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau UGT1A1 și nici al transportorilor gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 sau OCT2.

Grupe speciale de pacienți

Sex și origine etnică

Analizele de farmacocinetică populațională au indicat faptul că sexul și originea etnică nu au avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la idelalisib sau la GS-563117.

Pacienți vârstnici

Analizele de farmacocinetică populațională au indicat faptul că vârsta nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la idelalisib sau la GS-563117, inclusiv în cazul pacienților vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste), comparativ cu pacienții mai tineri.

Insuficiență renală

Farmacocinetica și siguranța idelalisibului au fost evaluate într-un studiu incluzând subiecți sănătoși și pacienți cu insuficiență renală severă (valoarea estimată a Cl_{Cr} între 15 și 29 ml/min). În urma administrării unei doze unice de 150 mg, nu s-au observat modificări relevante din punct de vedere clinic ale expunerilor la idelalisib sau la GS-563117 la pacienții cu insuficiență renală severă, comparativ cu subiecții sănătoși.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica și siguranța idelalisibului au fost evaluate într-un studiu incluzând subiecți sănătoși și pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) sau severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). În urma administrării unei doze unice de 150 mg, ASC pentru idelalisib (total, adică legat și liber) a fost cu ~60% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, comparativ cu subiecții de control. După eliminarea diferențelor cauzate de legarea de proteine, ASC pentru idelalisib (liber) a fost cu ~80% (de 1,8 ori) mai crescută în cazul insuficienței moderate și cu ~152% (de 2,5 ori) mai crescută în cazul insuficienței severe, comparativ cu subiecții de control.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica idelalisibului nu a fost stabilită la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doze repetate

Idelalisibul a determinat depleția țesutului limfoid la nivelul splinei, timusului, ganglionilor limfatici și al țesuturilor limfoide asociate intestinului. În general, zonele dependente de limfocitele B au fost mai afectate decât zonele dependente de limfocitele T. La șobolani, idelalisibul poate inhiba procesul de formare de anticorpi dependent de suportul limfocitelor T. Cu toate acestea, idelalisibul nu a inhibat răspunsul normal al gazdei la *Staphylococcus aureus* și nu a exacerbat efectul mielosupresor al ciclofosfamidei. Nu se consideră că idelalisibul ar avea un efect imunosupresor pronunțat.

Idelalisibul a determinat modificări inflamatorii atât la șobolani, cât și la câini. În studii cu durata de până la 4 săptămâni, efectuate la șobolani și la câini, s-a observat necroză hepatică la expuneri de 7 ori și, respectiv, de 5 ori mai mari decât expunerea la om, pe baza ASC. Creșterile valorilor transaminazelor serice s-au corelat cu necroza hepatică la câini, dar nu au fost observate la șobolani. În studii de 13 săptămâni sau de durată mai lungă, efectuate la șobolani și la câini, nu s-au observat insuficiență hepatică sau creșteri cronice ale valorilor transaminazelor.

Genotoxicitate

Idelalisibul nu a indus mutații la testul de mutagenză microbiană (Ames), nu a demonstrat efecte clastogene la testul privind apariția aberațiilor cromozomiale, efectuat *in vitro* utilizând limfocite din sângele periferic uman, și nu a demonstrat genotoxicitate în testul micronucleilor, efectuat *in vivo* la șoareci.

Carcinogenitate

Potențialul de carcinogenitate al idelalisibului a fost evaluat într-un studiu cu durata de 26 săptămâni la șoareci transgenici RasH2 și într-un studiu cu durata de 2 ani la șobolani. Idelalisibul nu a fost carcinogen în cazul expunerilor de până la 1,4/7,9 ori mai mari la șoareci (masculi/femele), comparativ cu expunerea la pacienții cu afecțiuni hematologice maligne la care s-a administrat doza recomandată de 150 mg de două ori pe zi. În cazul expunerilor de până la 0,4 ori mai mari comparativ cu expunerea la om, la doza recomandată, a fost observată, la șobolanii masculi, o creștere legată de doză a tumorilor celulelor insulare pancreatice, cu incidență scăzută; nu a fost observată o constatare similară la femelele de șobolan, în cazul unei margini de expunere de 0,62 ori mai mari.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere și a dezvoltării

Într-un studiu privind dezvoltarea embriofetală la șobolani s-au observat creșterea numărului de pierderi postimplantare, malformații (absența vertebrelor caudale și, în unele cazuri, și a vertebrelor sacrale), modificări scheletice și greutate fetală scăzută. Malformațiile au fost observate la expuneri de cel puțin 12 ori mai mari decât expunerea la om, pe baza ASC. Efectele asupra dezvoltării embrio-fetale nu au fost studiate la o altă specie.

S-a observat degenerarea tubilor seminiferi testiculari în studiile cu doze repetate cu durata de 2 până la 13 săptămâni, efectuate la câini și șobolani, dar nu și în studiile de 26 săptămâni sau de durată mai lungă. Într-un studiu privind fertilitatea la masculii de șobolan s-au observat scăderi ale greutății epididimului și a testiculelor, fără a se observa însă efecte adverse asupra parametrilor de evaluare a împerecherii sau fertilității; nu s-au observat modificarea sau reducerea spermatogenezei. Fertilitatea femelelor de șobolan nu a fost afectată.

Fototoxicitate

Evaluarea potențialului idelalisibului de a determina fototoxicitate la nivelul liniilor celulare de fibroblaști embrionari murini BALB/c 3T3 nu a fost concludentă, din cauza citotoxicității observate la testele *in vitro*. Metabolitul principal, GS-563117, poate determina creșterea fototoxicității atunci când celulele sunt expuse simultan la lumina UVA. Există un risc potențial ca idelalisibul, prin intermediul metabolitului său principal, GS-563117, să determine fotosensibilitate la pacienții tratați.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Hidroxiopropil celuloză (E463)
Croscarmeloză sodică
Amidonglicolat de sodiu
Stearat de magneziu

Film

Alcool polivinilic (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553B)
Oxid roșu de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEİD), prevăzut cu un sistem de închidere securizat pentru copii, din polipropilenă, conținând 60 comprimate filmate și un tampon de vată sintetică (poliester).

Fiecare cutie conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/938/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 septembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 8 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
<p>Solicitantul trebuie să depună raportul final de studiu pentru studiul de prelungire de fază 3 GS-US-312-0117, de evaluare a eficacității și siguranței idelalisibului (GS-1101) în asociere cu rituximab la pacienții cu LLC tratată anterior.</p> <p>Trebuie depuse datele actualizate privind DSFPB, TTS și durata răspunsului pentru pacienții cu sau fără deleție 17p/mutație <i>TP53</i> și pentru întreaga populație.</p>	31 decembrie 2018
<p>Solicitantul trebuie să depună raportul final de studiu pentru studiul de fază 2 101-09, de evaluare a eficacității și siguranței idelalisibului la pacienții cu LNH cu celule B, indolent, refractar la rituximab și la medicamente alchilante.</p> <p>Trebuie depuse rezultatele actualizate privind siguranța și eficacitatea, inclusiv timpul total de supraviețuire, precum și analizele actualizate privind pacienții cu limfopenie la momentul inițial.</p>	30 iunie 2019
<p>Solicitantul trebuie să depună raportul final de studiu pentru studiul de prelungire 101-99.</p>	31 decembrie 2018

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA CUTIEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zydelig 100 mg comprimate filmate
Idelalisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține idelalisib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține galben amurg FCF (E110), a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/938/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zydelig 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zydelig 100 mg comprimate filmate
Idelalisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține idelalisib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține galben amurg FCF (E110), a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/938/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA CUTIEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zydelig 150 mg comprimate filmate
Idelalisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține idelalisib 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/938/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Zydelig 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: { număr }
SN: { număr }
NN: { număr }

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zydelig 150 mg comprimate filmate
Idelalisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține idelalisib 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/938/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Zydelig 100 mg comprimate filmate Idelalisib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zydelig și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zydelig
3. Cum să luați Zydelig
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zydelig
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zydelig și pentru ce se utilizează

Zydelig este un medicament pentru tratamentul cancerului, care conține substanța activă idelalisib. Acesta acționează prin blocarea efectelor unei enzime implicate în multiplicarea și supraviețuirea unor globule albe numite limfocite. Deoarece această enzimă este hiperactivă în anumite globule albe canceroase, prin blocarea sa, Zydelig determină moartea celulelor canceroase și scade numărul acestora.

Zydelig poate fi utilizat pentru tratamentul a două tipuri de cancer:

Leucemie limfocitară cronică

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este un cancer al unui tip de globule albe numite limfocite B. În această boală, limfocitele se multiplică prea rapid și au o durată de viață prea lungă și, de aceea, ele circulă în număr prea mare în sânge.

În LLC, tratamentul cu Zydelig este utilizat în asociere cu un alt medicament (rituximab sau ofatumumab) la pacienții care prezintă anumiți factori de risc crescut sau la pacienții al căror cancer a reapărut, după cel puțin un tratament anterior.

Limfom folicular

Limfomul folicular (LF) este un cancer al unui tip de globule albe numite limfocite B. În limfomul folicular, limfocitele B se multiplică prea rapid și au o durată de viață prea lungă și, de aceea, ele sunt prezente în număr prea mare la nivelul ganglionilor limfatici. În LF, Zydelig este utilizat ca medicament unic la pacienții al căror cancer nu a răspuns la două tratamente anterioare împotriva cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zydelig

Nu luați Zydelig

- dacă sunteți **alergic** la idelalisib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
→ **Adresați-vă medicului** dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Zydelig, adresați-vă medicului dumneavoastră. Spuneți medicului:

- dacă aveți probleme de ficat
- dacă aveți orice alte afecțiuni sau boli (în special o infecție sau febră)

La pacienții care au luat Zydelig au apărut infecții grave și letale. Trebuie să luați un medicament suplimentar recomandat de medicul dumneavoastră, în timp ce utilizați Zydelig, pentru a preveni un tip de infecție. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a depista dovezi ale prezenței unei infecții. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă vă îmbolnăviți (în special dacă aveți febră, tuse sau dificultăți la respirație) în timp ce luați Zydelig.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați sau altcineva observă la dumneavoastră: pierderi de memorie, tulburări de gândire, dificultăți la mers sau pierderea vederii – acestea pot fi cauzate de o infecție cerebrală foarte rară, dar gravă, care poate fi letală (leucoencefalopatie multifocală progresivă sau LMP).

Va fi necesar să vi se efectueze în mod regulat analize de sânge înaintea și în timpul tratamentului cu Zydelig, pentru a verifica dacă aveți vreo infecție, dacă ficatul vă funcționează în mod adecvat și dacă numărul mai multor tipuri de celule din sângele dumneavoastră are valori normale. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate decide să vă întrerupă tratamentul pentru o perioadă de timp, înainte de a reîncepe tratamentul cu aceeași doză sau cu o doză mai mică. De asemenea, medicul dumneavoastră poate decide să vă oprească definitiv tratamentul cu Zydelig.

Zydelig poate provoca diaree severă. Contactați-vă imediat medicul la apariția primelor semne de diaree.

Zydelig poate provoca o inflamație a plămânilor. Contactați-vă imediat medicul:

- dacă observați apariția tusei sau aveți o tuse care se înrăutățește
- dacă prezentați o respirație gâfâită sau aveți dificultăți de respirație

La unele persoane cărora li s-a administrat Zydelig au apărut afecțiuni severe manifestate prin apariția de vezicule pe piele, atunci când li s-au administrat în același timp și alte medicamente despre care se cunoaște faptul că provoacă aceste afecțiuni care pot pune viața în pericol. Apariția de vezicule se poate manifesta și la nivelul mucoasei bucale, al organelor genitale și/sau al ochilor. Exfolierea pielii poate conduce la o infecție gravă. Contactați-vă imediat medicul:

- dacă prezentați înroșire și apariția de vezicule pe piele
- dacă prezentați umflare și apariția de vezicule la nivelul mucoasei bucale, al organelor genitale și/sau al ochilor

Testele de laborator pot afișa o creștere a numărului de globule albe (numite „limfocite”) din sânge în primele câteva săptămâni de tratament. Acest lucru este de așteptat și poate dura câteva luni. În general, acest lucru nu reprezintă agravarea cancerului de sânge. Medicul dumneavoastră va analiza numărul de celule sanguine înainte și în timpul tratamentului cu Zydelig și, în rare cazuri, este posibil să vă prescrie alt medicament. Discutați cu medicul dumneavoastră despre semnificația rezultatelor analizelor dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Zydelig împreună cu alte medicamente

Zydelig nu trebuie utilizat împreună cu niciun alt medicament, cu excepția cazului în care medicul v-a spus că o asemenea utilizare este sigură.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este foarte important, pentru că utilizarea mai multor medicamente în același timp poate accentua sau diminua efectul acestora.

Utilizarea Zydelig împreună cu anumite medicamente poate împiedica medicamentele administrate concomitent să acționeze corespunzător sau poate agrava reacțiile adverse. În special, spuneți medicului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- **alfuzosin**, un medicament utilizat ca tratament în cazul unei prostate având dimensiunile mărite
- **dabigatran, warfarină**, medicamente utilizate pentru fluidificarea (subțierea) sângelui
- **amiodaronă, bepridil, disopiramidă, lidocaină, chinidină**, medicamente utilizate pentru tratarea problemelor la inimă
- **dihidroergotamină, ergotamină**, medicamente utilizate pentru tratarea migrenei
- **cisapridă**, un medicament utilizat pentru ameliorarea anumitor probleme de stomac
- **pimozidă**, un medicament utilizat pentru tratarea gândurilor sau emoțiilor anormale
- **midazolam, triazolam**, când sunt administrate pe cale orală (pe gură) pentru a vă ajuta să dormiți și/sau pentru a vă ameliora anxietatea
- **quetiapină**, un medicament utilizat pentru tratarea schizofreniei, a afecțiunii bipolare și a afecțiunilor depresive majore
- **amlodipină, diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină**, medicamente utilizate pentru tratarea hipertensiunii arteriale și a problemelor la inimă
- **bosentan**, un medicament utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare
- **sildenafil, tadalafil**, medicamente utilizate pentru tratarea impotenței și a hipertensiunii pulmonare, o boală de plămâni care îngreunează respirația
- **budesonidă, fluticazonă**, medicamente utilizate pentru tratarea alergiilor și a astmului bronșic, și **salmeterol**, utilizat pentru tratarea astmului bronșic
- **rifabutină**, un medicament utilizat pentru tratarea infecțiilor bacteriene, inclusiv a tuberculozei
- **itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol**, medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice
- **boceprevir, telaprevir**, medicamente utilizate pentru tratarea hepatitei C
- **carbamazepină, S-mefenitoină, fenitoină**, medicamente utilizate pentru prevenirea convulsiilor
- **rifampicină**, un medicament utilizat pentru prevenirea și tratarea tuberculozei și a altor infecții
- **sunătoare (*Hypericum perforatum*)**, o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății
- **alfentanil, fentanil, metadonă, buprenorfină/naloxonă**, medicamente utilizate pentru ameliorarea durerii
- **ciclosporină, sirolimus, tacrolimus**, medicamente utilizate pentru a controla răspunsul imunitar al organismului după un transplant
- **colchicină**, un medicament utilizat pentru tratarea gutei
- **trazodonă**, un medicament utilizat pentru tratarea depresiei
- **buspironă, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, medicamente utilizate pentru tratarea tulburărilor sistemului nervos
- **dasatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastină, vincristină**, medicamente utilizate pentru tratarea cancerului
- **contraceptive hormonale orale sau implantate**, utilizate pentru prevenirea apariției unei sarcini
- **claritromicină, telitromicină**, medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene
- **atorvastatină, lovastatină, simvastatină**, medicamente utilizate pentru scăderea colesterolului

Zydelig poate fi prescris în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul LLC. Este foarte important să citiți și prospectele furnizate împreună cu aceste alte medicamente.

Discutați cu medicul dacă aveți orice întrebări referitoare la medicamentele dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

- **Zydelig nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.** Nu există informații cu privire la siguranța administrării acestui medicament la femeile gravide.
- **Utilizați o metodă contraceptivă eficientă** pentru a evita să rămâneți gravidă în cursul tratamentului cu Zydelig și timp de o lună după ultima doză.
- **Zydelig poate face ca „pilula” contraceptivă și contraceptivele hormonale implantate să acționeze mai puțin eficient.** Trebuie să utilizați în plus o metodă contraceptivă de barieră, cum sunt prezervativele sau „spirală”, în timpul tratamentului cu Zydelig și timp de o lună după ultima doză.
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă deveniți gravidă.**

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Zydelig. Dacă alăptați în prezent, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului. Nu se știe dacă substanța activă din Zydelig trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Zydelig să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Zydelig conține colorantul galben amurg FCF (E110)

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți alergic la colorantul galben amurg FCF (E110). Zydelig conține colorantul galben amurg FCF, care poate provoca reacții alergice.

3. Cum să luați Zydelig

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 150 mg, administrată pe cale orală (pe gură), de două ori pe zi. Cu toate acestea, medicul vă poate scădea doza la 100 mg, de două ori pe zi, dacă prezentați anumite reacții adverse.

Zydelig poate fi luat cu sau fără alimente.

Înghițiți comprimatul întreg. Nu mestecați sau zdrobiți comprimatul. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme la înghițirea comprimatelor.

Dacă luați mai mult Zydelig decât trebuie

Dacă luați din greșeală mai mult decât doza recomandată de Zydelig, puteți prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse asociate cu acest medicament (vezi pct. 4 *Reacții adverse posibile*).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celei mai apropiate unități de primire a urgențelor pentru recomandări. Păstrați la îndemână flaconul și acest prospect pentru a descrie cu ușurință ce medicament ați luat.

Dacă uitați să luați Zydelig

Aveți grijă să nu omiteți nicio doză de Zydelig. Dacă omiteți o doză cu mai puțin de 6 ore, luați imediat doza omisă. Apoi luați următoarea doză ca de obicei. Dacă omiteți o doză cu mai mult de 6 ore, așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită.

Nu încetați să luați Zydelig

Nu încetați să luați acest medicament, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră v-a recomandat acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave.

ÎNCETAȚI să luați Zydelig și solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați vreuna dintre următoarele:

- înroșire și apariția de vezicule pe piele
- umflare și apariția de vezicule la nivelul mucoasei bucale, al organelor genitale și/sau al ochilor

Alte reacții adverse

Reacții adverse foarte frecvente

(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree/inflamație a intestinului gros
- erupție trecătoare pe piele
- modificarea numărului de globule albe
- infecții
- febră

Analizele de sânge mai pot să evidențieze:

- niveluri crescute ale enzimelor hepatice în sânge

Reacții adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- inflamație a plămânilor
- afecțiuni hepatice

Analizele de sânge pot, de asemenea, detecta:

- valori crescute ale grăsimilor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zydelig

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zydelig

- **Substanța activă este** idelalisib. Fiecare comprimat filmat conține idelalisib 100 mg.
- **Celelalte componente sunt:**
Nucleu:
Celuloză microcristalină, hidroxipropil celuloză (E463), croscarmeloză sodică, amidonglicolat de sodiu, stearat de magneziu.

Film:
Alcool polivinilic (E1203), macrogol 3350 (E1521), dioxid de titan (E171), talc (E553B), galben amurg FCF (E110).

Cum arată Zydelig și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt de culoare portocalie, de formă ovală, marcate cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „100” pe cealaltă față.

Este disponibilă următoarea mărime de ambalaj: cutie conținând un flacon din plastic cu 60 comprimate filmate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru pacient

Zydelig 150 mg comprimate filmate Idelalisib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zydelig și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zydelig
3. Cum să luați Zydelig
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zydelig
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zydelig și pentru ce se utilizează

Zydelig este un medicament pentru tratamentul cancerului, care conține substanța activă idelalisib. Acesta acționează prin blocarea efectelor unei enzime implicate în multiplicarea și supraviețuirea unor globule albe numite limfocite. Deoarece această enzimă este hiperactivă în anumite globule albe canceroase, prin blocarea sa, Zydelig determină moartea celulelor canceroase și scade numărul acestora.

Zydelig poate fi utilizat pentru tratamentul a două tipuri de cancer:

Leucemie limfocitară cronică

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este un cancer al unui tip de globule albe numite limfocite B. În această boală, limfocitele se multiplică prea rapid și au o durată de viață prea lungă și, de aceea, ele circulă în număr prea mare în sânge.

În LLC, tratamentul cu Zydelig este utilizat în asociere cu un alt medicament (rituximab sau ofatumumab) la pacienții care prezintă anumiți factori de risc crescut sau la pacienții al căror cancer a reapărut, după cel puțin un tratament anterior.

Limfom folicular

Limfomul folicular (LF) este un cancer al unui tip de globule albe numite limfocite B. În limfomul folicular, limfocitele B se multiplică prea rapid și au o durată de viață prea lungă și, de aceea, ele sunt prezente în număr prea mare la nivelul ganglionilor limfatici. În LF, Zydelig este utilizat ca medicament unic la pacienții al căror cancer nu a răspuns la două tratamente anterioare împotriva cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zydelig

Nu luați Zydelig

- dacă sunteți **alergic** la idelalisib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
→ **Adresați-vă medicului** dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Zydelig, adresați-vă medicului dumneavoastră. Spuneți medicului:

- dacă aveți probleme de ficat
- dacă aveți orice alte afecțiuni sau boli (în special o infecție sau febră)

La pacienții care au luat Zydelig au apărut infecții grave și letale. Trebuie să luați un medicament suplimentar recomandat de medicul dumneavoastră, în timp ce utilizați Zydelig, pentru a preveni un tip de infecție. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a depista dovezi ale prezenței unei infecții. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă vă îmbolnăviți (în special dacă aveți febră, tuse sau dificultăți la respirație) în timp ce luați Zydelig.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați sau altcineva observă la dumneavoastră: pierderi de memorie, tulburări de gândire, dificultăți la mers sau pierderea vederii – acestea pot fi cauzate de o infecție cerebrală foarte rară, dar gravă, care poate fi letală (leucoencefalopatie multifocală progresivă sau LMP).

Va fi necesar să vi se efectueze în mod regulat analize de sânge înaintea și în timpul tratamentului cu Zydelig, pentru a verifica dacă aveți vreo infecție, dacă ficatul vă funcționează în mod adecvat și dacă numărul mai multor tipuri de celule din sângele dumneavoastră are valori normale. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate decide să vă întrerupă tratamentul pentru o perioadă de timp, înainte de a reîncepe tratamentul cu aceeași doză sau cu o doză mai mică. De asemenea, medicul dumneavoastră poate decide să vă oprească definitiv tratamentul cu Zydelig.

Zydelig poate provoca diaree severă. Contactați-vă imediat medicul la apariția primelor semne de diaree.

Zydelig poate provoca o inflamație a plămânilor. Contactați-vă imediat medicul:

- dacă observați apariția tusei sau aveți o tuse care se înrăutățește
- dacă prezentați o respirație gâfâită sau aveți dificultăți de respirație

La unele persoane cărora li s-a administrat Zydelig au apărut afecțiuni severe manifestate prin apariția de vezicule pe piele, atunci când li s-au administrat în același timp și alte medicamente despre care se cunoaște faptul că provoacă aceste afecțiuni care pot pune viața în pericol. Apariția de vezicule se poate manifesta și la nivelul mucoasei bucale, al organelor genitale și/sau al ochilor. Exfolierea pielii poate conduce la o infecție gravă. Contactați-vă imediat medicul:

- dacă prezentați înroșire și apariția de vezicule pe piele
- dacă prezentați umflare și apariția de vezicule la nivelul mucoasei bucale, al organelor genitale și/sau al ochilor

Testele de laborator pot afișa o creștere a numărului de globule albe (numite „limfocite”) din sânge în primele câteva săptămâni de tratament. Acest lucru este de așteptat și poate dura câteva luni. În general, acest lucru nu reprezintă agravarea cancerului de sânge. Medicul dumneavoastră va analiza numărul de celule sanguine înainte și în timpul tratamentului cu Zydelig și, în rare cazuri, este posibil să vă prescrie alt medicament. Discutați cu medicul dumneavoastră despre semnificația rezultatelor analizelor dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Zydelig împreună cu alte medicamente

Zydelig nu trebuie utilizat împreună cu niciun alt medicament, cu excepția cazului în care medicul v-a spus că o asemenea utilizare este sigură.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este foarte important, pentru că utilizarea mai multor medicamente în același timp poate accentua sau diminua efectul acestora.

Utilizarea Zydelig împreună cu anumite medicamente poate împiedica medicamentele administrate concomitent să acționeze corespunzător sau poate agrava reacțiile adverse. În special, spuneți medicului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- **alfuzosin**, un medicament utilizat ca tratament în cazul unei prostate având dimensiunile mărite
- **dabigatran, warfarină**, medicamente utilizate pentru fluidificarea (subțierea) sângelui
- **amiodaronă, bepridil, disopiramidă, lidocaină, chinidină**, medicamente utilizate pentru tratarea problemelor la inimă
- **dihidroergotamină, ergotamină**, medicamente utilizate pentru tratarea migrenei
- **cisapridă**, un medicament utilizat pentru ameliorarea anumitor probleme de stomac
- **pimozidă**, un medicament utilizat pentru tratarea gândurilor sau emoțiilor anormale
- **midazolam, triazolam**, când sunt administrate pe cale orală (pe gură) pentru a vă ajuta să dormiți și/sau pentru a vă ameliora anxietatea
- **quetiapină**, un medicament utilizat pentru tratarea schizofreniei, a afecțiunii bipolare și a afecțiunilor depresive majore
- **amlodipină, diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină**, medicamente utilizate pentru tratarea hipertensiunii arteriale și a problemelor la inimă
- **bosentan**, un medicament utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare
- **sildenafil, tadalafil**, medicamente utilizate pentru tratarea impotenței și a hipertensiunii pulmonare, o boală de plămâni care îngreunează respirația
- **budesonidă, fluticazonă**, medicamente utilizate pentru tratarea alergiilor și a astmului bronșic, și **salmeterol**, utilizat pentru tratarea astmului bronșic
- **rifabutină**, un medicament utilizat pentru tratarea infecțiilor bacteriene, inclusiv a tuberculozei
- **itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol**, medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice
- **boceprevir, telaprevir**, medicamente utilizate pentru tratarea hepatitei C
- **carbamazepină, S-mefenitoină, fenitoină**, medicamente utilizate pentru prevenirea convulsiilor
- **rifampicină**, un medicament utilizat pentru prevenirea și tratarea tuberculozei și a altor infecții
- **sunătoare** (*Hypericum perforatum*), o plantă utilizată pentru tratarea depresiei și a anxietății
- **alfentanil, fentanil, metadonă, buprenorfină/naloxonă**, medicamente utilizate pentru ameliorarea durerii
- **ciclosporină, sirolimus, tacrolimus**, medicamente utilizate pentru a controla răspunsul imunitar al organismului după un transplant
- **colchicină**, un medicament utilizat pentru tratarea gutei
- **trazodonă**, un medicament utilizat pentru tratarea depresiei
- **buspironă, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, medicamente utilizate pentru tratarea tulburărilor sistemului nervos
- **dasatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastină, vincristină**, medicamente utilizate pentru tratarea cancerului
- **contraceptive hormonale orale sau implantate**, utilizate pentru prevenirea apariției unei sarcini
- **claritromicină, telitromicină**, medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene
- **atorvastatină, lovastatină, simvastatină**, medicamente utilizate pentru scăderea colesterolului

Zydelig poate fi prescris în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul LLC. Este foarte important să citiți și prospectele furnizate împreună cu aceste alte medicamente.

Discutați cu medicul dacă aveți orice întrebări referitoare la medicamentele dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

- **Zydelig nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.** Nu există informații cu privire la siguranța administrării acestui medicament la femeile gravide.
- **Utilizați o metodă contraceptivă eficientă** pentru a evita să rămâneți gravidă în cursul tratamentului cu Zydelig și timp de o lună după ultima doză.
- **Zydelig poate face ca „pilula” contraceptivă și contraceptivele hormonale implantate să acționeze mai puțin eficient.** Trebuie să utilizați în plus o metodă contraceptivă de barieră, cum sunt prezervativele sau „spirală”, în timpul tratamentului cu Zydelig și timp de o lună după ultima doză.
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă deveniți gravidă.**

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Zydelig. Dacă alăptați în prezent, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului. Nu se știe dacă substanța activă din Zydelig trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Zydelig să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să luați Zydelig

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 150 mg, administrată pe cale orală (pe gură), de două ori pe zi. Cu toate acestea, medicul vă poate scădea doza la 100 mg, de două ori pe zi, dacă prezentați anumite reacții adverse.

Zydelig poate fi luat cu sau fără alimente.

Înghițiți comprimatul întreg. Nu mestecați sau zdrobiți comprimatul. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme la înghițirea comprimatelor.

Dacă luați mai mult Zydelig decât trebuie

Dacă luați din greșeală mai mult decât doza recomandată de Zydelig, puteți prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse asociate cu acest medicament (vezi pct. 4 *Reacții adverse posibile*).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celei mai apropiate unități de primire a urgențelor pentru recomandări. Păstrați la îndemână flaconul și acest prospect pentru a descrie cu ușurință ce medicament ați luat.

Dacă uitați să luați Zydelig

Aveți grijă să nu omiteți nicio doză de Zydelig. Dacă omiteți o doză cu mai puțin de 6 ore, luați imediat doza omisă. Apoi luați următoarea doză ca de obicei. Dacă omiteți o doză cu mai mult de 6 ore, așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită.

Nu încetați să luați Zydelig

Nu încetați să luați acest medicament, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră v-a recomandat acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave.

ÎNCETAȚI să luați Zydelig și solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați vreuna dintre următoarele:

- înroșire și apariția de vezicule pe piele
- umflare și apariția de vezicule la nivelul mucoasei bucale, al organelor genitale și/sau al ochilor

Alte reacții adverse

Reacții adverse foarte frecvente

(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree/inflamație a intestinului gros
- erupție trecătoare pe piele
- modificarea numărului de globule albe
- infecții
- febră

Analizele de sânge mai pot să evidențieze:

- niveluri crescute ale enzimelor hepatice în sânge

Reacții adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- inflamație a plămânilor
- afecțiuni hepatice

Analizele de sânge pot, de asemenea, detecta:

- valori crescute ale grăsimilor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zydelig

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zydelig

- **Substanța activă este idelalisib.** Fiecare comprimat filmat conține idelalisib 150 mg.
- **Celelalte componente sunt:**
Nucleu:
Celuloză microcristalină, hidroxipropil celuloză (E463), croscarmeloză sodică, amidonglicolat de sodiu, stearat de magneziu.
Film:
Alcool polivinilic (E1203), macrogol 3350 (E1521), dioxid de titan (E171), talc (E553B), oxid roșu de fier (E172).

Cum arată Zydelig și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt de culoare roz, de formă ovală, marcate cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „150” pe cealaltă față.

Este disponibilă următoarea mărime de ambalaj: cutie conținând un flacon din plastic cu 60 comprimate filmate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>