

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Zydelig 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg idelalisibu.

Pomocná látka so známym účinkom: Jedna tableta obsahuje 0,1 mg oranžovej žlti FCF (E110) (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Oranžová, oválna, filmom obalená tableta s rozmermi 9,7 mm x 6,0 mm, ktorá má na jednej strane vtláčené označenie „GSI“ a na druhej strane „100“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zydelig je indikovaný v kombinácii s anti-CD20 monoklonálnou protilátkou (rituximabom alebo ofatumumabom) na liečbu dospelých pacientov s chronickou lymfatickou leukémiou (CLL):

- ktorí podstúpili aspoň jednu predchádzajúcu liečbu (pozri časť 4.4), alebo
- ako liečba prvej línie v prítomnosti delécie 17p alebo mutácie *TP53* u pacientov, ktorí nie sú vhodní na žiadne iné liečby (pozri časť 4.4).

Zydelig je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s folikulárnym lymfómom (FL), rezistentným voči dvom predchádzajúcim líniam liečby (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Zydeligom má vykonávať lekár so skúsenosťami s používaním protirakovinových terapií.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Zydeligu je 150 mg, užívaná perorálne, dvakrát denne. Liečba má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Zydeligu do 6 hodín od zvyčajného času užívania, má užiť vynechanú dávku čo najskôr a ďalej pokračovať v obvyklom rozvrhu dávkovania. Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky o viac ako 6 hodín, nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v obvyklom rozvrhu dávkovania.

Úprava dávky

Zvýšené hladiny pečeňových transamináz

V prípade zvýšenia hladín aminotransferáz 3. alebo 4. stupňa (alanínaminotransferáza [ALT]/aspartátaminotransferáza [AST] > 5 x horná hranica normálneho rozsahu [*Upper Limit of*

Normal, ULN]) sa musí liečba Zydeligom prerušiť. Hneď ako sa hodnoty upraví na 1. stupeň alebo nižšie ($ALT/AST \leq 3 \times ULN$), môže sa v liečbe pokračovať v dávkach 100 mg dvakrát denne.

Ak sa táto príhoda nezopakuje, dávku možno opäť zvýšiť na 150 mg dvakrát denne podľa uváženia ošetrojúceho lekára.

Ak sa táto príhoda zopakuje, musí sa liečba Zydeligom prerušiť až do návratu hodnôt na 1. stupeň alebo nižšie a potom možno zväziť opätovné podávanie 100 mg dávky dvakrát denne podľa uváženia lekára (pozri časti 4.4 a 4.8).

Hnačka/kolitída

V prípade výskytu hnačky/kolitídy 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba Zydeligom prerušiť. Hneď ako sa hnačka/kolitída upraví na 1. stupeň alebo nižšie, môže sa v liečbe pokračovať v dávkach 100 mg dvakrát denne. Ak sa výskyt hnačky/kolitídy nezopakuje, dávku možno opäť zvýšiť na 150 mg dvakrát denne podľa uváženia ošetrojúceho lekára (pozri časť 4.8).

Pneumonitída

V prípade podozrenia na pneumonitídu sa musí liečba Zydeligom prerušiť. Hneď ako pneumonitída ustúpi a ak je vhodná opätovná liečba, môže sa zväziť pokračovanie v liečbe v dávkach 100 mg dvakrát denne. Liečba Zydeligom sa musí natrvalo prerušiť v prípade stredne závažnej alebo závažnej symptomatickej pneumonitídy alebo organizujúcej sa pneumónie (pozri časti 4.4 a 4.8).

Vyrážka

V prípade výskytu vyrážky 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba Zydeligom prerušiť. Hneď ako sa vyrážka upraví na 1. stupeň alebo nižšie, môže sa v liečbe pokračovať v dávkach 100 mg dvakrát denne. Ak sa výskyt vyrážky nezopakuje, dávku možno opäť zvýšiť na 150 mg dvakrát denne podľa uváženia ošetrojúceho lekára (pozri časť 4.8).

Neutropénia

Ak je u pacientov absolútny počet neutrofilov (*Absolute Neutrophil Count, ANC*) pod 500 na mm^3 , liečba Zydeligom sa má prerušiť. ANC sa má sledovať aspoň raz týždenne, pokým nebude $ANC \geq 500$ na mm^3 , potom môže liečba pokračovať s dávkou 100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.4).

ANC 1 000 až < 1 500/ mm^3	ANC 500 až < 1 000/ mm^3	ANC < 500/ mm^3
Udržujte dávkovanie Zydeligu.	Udržujte dávkovanie Zydeligu. Sledujte ANC aspoň raz týždenne.	Prerušte dávkovanie Zydeligu. Sledujte ANC aspoň raz týždenne, pokým nebude $ANC \geq 500/mm^3$, potom môže liečba Zydeligom pokračovať v dávke 100 mg dvakrát denne.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) sa nevyžaduje žiadna špecifická úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Pri začatí liečby Zydeligom u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky, ale odporúča sa zvýšené sledovanie nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 5.2).

K dispozícii nie sú dostatočné údaje umožňujúce stanoviť odporúčania dávok pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Preto sa pri podávaní Zydeligu v tejto populácii odporúča opatrnosť a zvýšené sledovanie nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Zydeligu u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Zydelig je určený na perorálne použitie. Pacientov treba poučiť, aby prehltli tabletu vcelku. Filmom obalená tableta sa nemá rozhrýzť ani rozdrviť. Filmom obalená tableta sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné infekcie

Liečba Zydeligom sa nemá začínať u pacientov s akýmkoľvek dôkazom prebiehajúcej systémovej bakteriálnej, plesňovej alebo vírusovej infekcie.

Pri idelalisibe sa vyskytli závažné a smrteľné infekcie vrátane oportúnnych infekcií, ako je pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (PJP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) a infekcia cytomegalovírusom (CMV). Profylaxia PJP sa má preto podávať všetkým pacientom počas celej liečby idelalisibom a počas obdobia 2 až 6 mesiacov po ukončení liečby. Trvanie profylaxie po liečbe sa má zakladať na klinickom úsudku a môžu sa vziať do úvahy rizikové faktory pacienta, ako je súbežná liečba kortikosteroidmi a dlhotrvajúca neutropénia (pozri časť 4.8).

U pacientov sa majú počas celej liečby sledovať respiračné prejavy a príznaky. Pacienti majú byť poučení, aby bezodkladne hlásili nové respiračné príznaky.

U pacientov s pozitívnym sérologickým výsledkom CMV na začiatku liečby idelalisibom alebo s inou preukázanou infekciou CMV v anamnéze sa odporúča pravidelné klinické a laboratórne sledovanie infekcie CMV. Pacienti s virémiou CMV bez súvisiacich klinických prejavov infekcie CMV sa majú pozorne sledovať. U pacientov s preukázanou virémiou CMV a klinickými prejavmi infekcie CMV sa má zvážiť prerušenie užívania idelalisibu do vymiznutia infekcie. Ak sa prínosy pokračovania v liečbe idelalisibom považujú za prevažujúce nad rizikami, má sa zvážiť podanie preemptívnej liečby CMV.

Boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) po použití idelalisibu v súvislosti s predošlými alebo súbežnými imunosupresívnymi terapiami, ktoré boli spojené s PML. Lekári by mali brať do úvahy PML v diferenciálnej diagnóze pri pacientoch s novými alebo zhoršujúcimi sa neurologickými, kognitívnymi alebo behaviorálnymi príznakmi alebo symptómami. Ak existuje podozrenie na PML, musia byť vykonané vhodné diagnostické hodnotenia a liečbu je potrebné pozastaviť až do vylúčenia PML. Ak existujú pochybnosti, je potrebné zvážiť odporúčanie k neurológovi a prijatie vhodných diagnostických postupov pre PML, vrátane vyšetrenia magnetickou rezonanciou (MRI) ideálne s kontrastnou látkou, DNA vyšetrenie mozgovomiechového likvoru na prítomnosť JC vírusu a zvážiť zopakovanie neurologického vyšetrenia.

Neutropénia

U pacientov liečených idelalisibom sa vyskytla neutropénia 3. alebo 4. stupňa súvisiaca s liečbou vrátane febrilnej neutropénie. U všetkých pacientov sa má počas prvých 6 mesiacov liečby idelalisibom sledovať krvný obraz aspoň každé 2 týždne a aspoň raz týždenne u pacientov, ktorí majú ANC nižšie ako 1 000 na mm³ (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita

V klinických štúdiách s idelalisibom sa pozorovalo zvýšenie hladín ALT a AST 3. a 4. stupňa (> 5 x ULN). Tiež sa zaznamenali prípady hepatocelulárneho poškodenia vrátane zlyhania pečene. Zvýšenie hladín pečeneových transamináz sa zvyčajne pozorovalo počas prvých 12 týždňov liečby a po prerušení podávania dávky boli reverzibilné (pozri časť 4.2). U 26 % pacientov, ktorí opäť začali užívať idelalisib v nižšej dávke, sa opäť vyskytlo zvýšenie ALT/AST. V prípade zvýšenia hladín ALT/AST 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba Zydeligom prerušiť a musí sa sledovať funkcia pečene. Po upravení na 1. alebo nižší stupeň (ALT/AST \geq 3 x ULN) možno liečbu opäť začať s nižšou dávkou.

U všetkých pacientov sa musia počas prvých 3 mesiacov liečby každé 2 týždne sledovať hladiny ALT, AST a celkového bilirubínu, a potom podľa klinickej indikácie. Ak sa vyskytne zvýšenie hladín ALT a/alebo AST 2. alebo vyššieho stupňa, hladiny ALT, AST alebo celkového bilirubínu sa musia u pacientov sledovať týždenne, až kým sa neupraví na 1. alebo nižší stupeň.

Hnačka/kolitída

Závažné prípady kolitídy súvisiacej s podávaným liekom sa vyskytovali relatívne neskoro (niekoľko mesiacov) po začatí liečby, niekedy s rýchlym zhoršením, ustúpili však do niekoľkých týždňov po prerušení podávania lieku a ďalšej symptomatickej liečbe (napr. liekmi proti zápalu, ako je enterický budezonid).

Existujú iba veľmi obmedzené skúsenosti s liečbou pacientov so zápalovým ochorením čriev v anamnéze.

Pneumonitída a organizujúca sa pneumónia

V súvislosti s idelalisibom boli hlásené prípady pneumonitídy a organizujúcej sa pneumónie (niektoré so smrteľnými následkami). U pacientov so závažnými pľúcnymi príhodami sa musí prerušiť podávanie idelalisibu a pacienta treba posúdiť pre vysvetlenie etiológie. Ak sa diagnostikuje stredne závažná alebo závažná symptomatická pneumonitída alebo organizujúca sa pneumónia, treba začať vhodnú liečbu a liečba idelalisibom sa musí natrvalo prerušiť.

Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza

Pri súbežnom podávaní idelalisibu s inými liekmi súvisiacimi s týmito syndrómami boli hlásené prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) so smrteľnými následkami. Ak existuje podozrenie na SJS alebo TEN, podávanie idelalisibu sa má okamžite prerušiť a pacient sa má príslušne liečiť.

Induktory enzýmu CYP3A

Pri súbežnom podávaní s induktormi enzýmu CYP3A, ako sú napríklad rifampicín, fenytoín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) alebo karbamazepín sa môže znížiť expozícia idelalisibu. Keďže zníženie plazmatických koncentrácií idelalisibu môže viesť k zníženiu jeho účinnosti, treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu Zydeligu so stredne silnými alebo silnými induktormi enzýmu CYP3A (pozri časť 4.5).

Substráty enzýmu CYP3A

Primárny metabolit idelalisibu, GS-563117, je silným inhibítorom enzýmu CYP3A4. Idelalisib môže preto vzájomne pôsobiť s liekmi, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom enzýmu CYP3A, čo môže viesť ku zvýšeným sérovým koncentráciám týchto liekov (pozri časť 4.5). Keď sa idelalisib podáva súbežne s inými liekmi, musí sa postupovať v súlade s odporúčaniami týkajúcimi sa súbežného podávania s inhibítormi enzýmu CYP3A4 uvedenými v súhrne charakteristických vlastností týchto liekov. Treba sa vyhnúť súbežnej liečbe idelalisibom so substrátmi enzýmu CYP3A (napr. alfuzosín, amiodarón, cisaprid, pimoqid, chinidín, ergotamín, dihydroergotamín, kvetiapín, lovastatín, simvastatín, sildenafil, midazolam, triazolam) spôsobujúcej závažné a/alebo život ohrozujúce nežiaduce reakcie a ak je to možné, majú sa použiť alternatívne lieky, ktoré sú menej citlivé na inhibíciu enzýmu CYP3A4.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča zvýšené sledovanie nežiaducich reakcií, pretože v tejto populácii sa očakáva zvýšená expozícia, a to najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Do klinických štúdií idelalisibu neboli zahrnutí pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene. Pri podávaní Zydeligu v tejto populácii sa odporúča opatrnosť.

Chronická hepatitída

Idelalisib sa neskúmal u pacientov s chronickou aktívnou hepatitídou vrátane vírusovej hepatitídy. Pri podávaní Zydeligu pacientom s aktívnou hepatitídou sa má postupovať opatrne.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas užívania idelalisibu a po dobu 1 mesiaca po ukončení liečby používať vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6). Ženy používajúce hormonálnu antikoncepciu musia používať aj bariérovú metódu ako druhú formu antikoncepcie, pretože v súčasnosti nie je známe, či idelalisib znižuje účinnosť hormonálnej antikoncepcie.

Pomocné látky

Zydelig obsahuje azofarbivo oranžovú žlt' FCF (E110), ktorá môže spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Idelalisib sa metabolizuje hlavne prostredníctvom aldehydoxidázy a v menšom rozsahu prostredníctvom enzýmu CYP3A a glukuronidáciou (UGT1A4). Jeho primárnym metabolitom je GS-563117, ktorý nie je farmakologicky aktívny. Idelalisib a GS-563117 sú substrátmi P-gp a BCRP.

Účinok iných liekov na farmakokinetické vlastnosti idelalisibu

Induktory enzýmu CYP3A

V klinickej štúdií liekových interakcií sa zistilo, že súbežné podanie jednorazovej dávky 150 mg idelalisibu s rifampicínom (silný induktor enzýmu CYP3A) malo za následok ~75 % zníženie hodnoty AUC_{inf} idelalisibu. Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu Zydeligu so stredne silnými alebo silnými induktormi enzýmu CYP3A, ako sú napríklad rifampicín, fenytoín, ľubovník bodkovaný alebo karbamazepín, pretože to môže viesť k zníženiu jeho účinnosti (pozri časť 4.4).

Inhibitory enzýmu CYP3A/P-gp

V klinickej štúdií liekových interakcií sa zistilo, že súbežné podanie jednorazovej dávky 400 mg idelalisibu s ketokonazolom (silný inhibitor enzýmu CYP3A, P-gp a BCRP) 400 mg jedenkrát denne viedlo k 26 % zvýšeniu hodnoty C_{max} a 79 % zvýšeniu hodnoty AUC_{inf} idelalisibu. Pri podávaní s inhibítormi enzýmu CYP3A/P-gp sa počiatočná úprava dávky idelalisibu nepovažuje za potrebnú, ale odporúča sa zvýšené sledovanie nežiaducich reakcií.

Účinok idelalisibu na farmakokinetické vlastnosti iných liekov

Substráty enzýmu CYP3A

Primárny metabolit idelalisibu, GS-563117, je silným inhibitorom enzýmu CYP3A. V klinickej štúdií liekových interakcií sa zistilo, že súbežné podávanie idelalisibu s midazolamom (substrát citlivý na enzým CYP3A) malo za následok ~140 % zvýšenie hodnoty C_{max} a ~440 % zvýšenie hodnoty AUC_{inf} midazolamu ako následok inhibície enzýmu CYP3A prostredníctvom GS-563117. Súbežné podávanie idelalisibu so substrátmi enzýmu CYP3A môže zvyšovať ich systémové expozície a zvyšovať alebo predlžovať ich terapeutickú aktivitu a nežiaduce reakcie. Inhibícia enzýmu CYP3A4 *in vitro* bola nezvratná, a preto sa očakáva, že návrat k normálnej aktivite enzýmu trvá niekoľko dní po ukončení podávania idelalisibu.

Možné interakcie medzi idelalisibom a súbežne podávanými liekmi, ktoré sú substrátmi enzýmu CYP3A, sú uvedené v tabuľke 1 (nárast je označený ako „↑“). Tento zoznam nie je úplný a má slúžiť iba ako pomôcka. Vo všeobecnosti je potrebné postupovať v súlade s odporúčaniami týkajúcimi sa

súbežného podávania s inhibítormi enzýmu CYP3A4 uvedenými v súhrnoch charakteristických vlastností týchto liekov (pozri časť 4.4).

Tabuľka 1: Interakcie medzi idelalisibom a inými liekmi, ktoré sú substrátmi enzýmu CYP3A

Liek	Očakávaný účinok idelalisibu na hladiny lieku	Klinické odporúčanie pre súbežné podávanie s idelalisibom
ANTAGONISTY ALFA 1-ADRENORECEPTOROV		
alfuzosín	↑ sérové koncentrácie	Idelalisib sa nemá podávať súbežne s alfuzosínom.
ANALGETIKÁ		
fentanyl, alfentanil, metadón, buprenorfín/naloxón	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa dôkladné sledovanie nežiaducich reakcií (napr. respiračnej depresie a sedatívnych účinkov).
ANTIARYTMIKÁ		
amiodarón, chinidín	↑ sérové koncentrácie	Idelalisib sa nemá podávať súbežne s amiodarónom ani chinidínom.
bepriidil, dizopyramid, lidokaín	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa klinické sledovanie.
PROTIRAKOVINOVÉ LIEČIVA		
inhibítory tyrozínkinázy, ako dazatinib a nilotinib, ako aj vinkristín a vinblastín	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa dôkladné sledovanie znášateľnosti týchto protirakovinových liečiv.
ANTIKOAGULANCIA		
warfarín	↑ sérové koncentrácie	Pri súbežnom podávaní s idelalisibom a po ukončení liečby idelalisibom sa odporúča sledovať hodnoty medzinárodného normalizovaného pomeru (INR).
ANTIKNVULZIVA		
karbamazepín	↑ sérové koncentrácie	Hladiny antikonvulzív sa majú sledovať.
ANTIDEPRESIVA		
trazodón	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa opatrná titrácia dávky antidepresíva a sledovanie odpovede na antidepresívum.
LIEKY NA DNU		
kolchicín	↑ sérové koncentrácie	Môže byť potrebné zníženie dávky kolchicínu. Idelalisib sa nemá podávať súbežne s kolchicínom pacientom s poruchou funkcie obličiek alebo pečene.
ANTIHYPERTENZIVA		
amlodipín, diltiazem, felodipín, nifedipín, nikardipín	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa klinické sledovanie terapeutického účinku a nežiaducich reakcií.
ANTIINFECTIVA		
Fungicídy		
ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa klinické sledovanie.
Antimykobakteriálne látky		
rifabutín	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa zvýšené sledovanie nežiaducich reakcií spojených s rifabutínom vrátane neutropénie a uveitídy.

Liek	Očakávaný účinok idelalisibu na hladiny lieku	Klinické odporúčanie pre súbežné podávanie s idelalisibom
Inhibítory HCV proteázy		
boceprevir, telaprevir	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa klinické sledovanie.
Makrolidové antibiotiká		
klaritromycín, telitromycín	↑ sérové koncentrácie	U pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s ľahkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] 60 – 90 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky klaritromycínu. U pacientov s CrCl < 90 ml/min sa odporúča klinické sledovanie. U pacientov s CrCl < 60 ml/min sa má zvážiť použitie alternatívnych antibakteriálnych liekov. V prípade telitromycínu sa odporúča klinické sledovanie.
ANTIPSYCHOTIKÁ/NEUROLEPTIKÁ		
kvetiapín, pimozid	↑ sérové koncentrácie	Idelalisib sa nemá podávať súbežne s kvetiapiénom ani pimozidom. Môže sa zvážiť použitie alternatívnych liekov, ako napríklad olanzapín.
ANTAGONISTY ENDOTELÍNŮVÝCH RECEPTOROV		
bosentan	↑ sérové koncentrácie	Má sa postupovať opatrne a u pacientov sa má dôkladne sledovať toxicita súvisiaca s bosentanom.
ERGOTAMÍNOVÉ ALKALOIDY		
ergotamín, dihydroergotamín	↑ sérové koncentrácie	Idelalisib sa nemá podávať súbežne s ergotamínom ani dihydroergotamínom.
LÁTKY OVPLYVŇUJÚCE GASTROINTESTINÁLNU MOTILITU		
cisaprid	↑ sérové koncentrácie	Idelalisib sa nemá podávať súbežne s cisapridom.
GLUKOKORTIKOIDY		
inhalované/nazálne kortikosteroidy: budezonid, flutikazón	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa klinické sledovanie.
perorálny budezonid	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa klinické sledovanie zvýšených prejavov/príznakov účinkov kortikosteroidov.
INHIBÍTORE HMG CO-A REDUKTÁZY		
lovastatín, simvastatín	↑ sérové koncentrácie	Idelalisib sa nemá podávať súbežne s lovastatínom ani simvastatínom.
atorvastatín	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa klinické sledovanie a môže sa zvážiť nižšia počiatočná dávka atorvastatínu. Prípadne sa môže zvážiť prechod na pravastatín, rosuvastatín alebo pitavastatín.
IMUNOSUPRESÍVA		
ciklosporín, sirolimus, takrolimus	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa terapeutické sledovanie.

Liek	Očakávaný účinok idelalisibu na hladiny lieku	Klinické odporúčanie pre súbežné podávanie s idelalisibom
INHALOVANÝ BETA-AGONISTA		
salmeterol	↑ sérové koncentrácie	Súbežné podávanie salmeterolu a idelalisibu sa neodporúča. Táto kombinácia môže spôsobiť zvýšené riziko kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov súvisiacich so salmeterolom vrátane predĺženia intervalu QT, palpitácií a sínusovej tachykardie.
INHIBÍTORE FOSFODIESTERÁZY		
sildenafil	↑ sérové koncentrácie	Na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie: Idelalisib sa nemá podávať súbežne so sildenafilom.
tadalafil	↑ sérové koncentrácie	Pri súbežnom podávaní tadalafilu s idelalisibom treba postupovať opatrne vrátane zváženia zníženia dávky. Na erektilnú dysfunkciu:
sildenafil, tadalafil	↑ sérové koncentrácie	Pri predpisovaní sildenafilu alebo tadalafilu s idelalisibom sa musí postupovať obzvlášť opatrne a môže sa zväziť zníženie dávky, pričom sa majú pozorne sledovať nežiaduce účinky.
SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ		
midazolam (perorálny), triazolam	↑ sérové koncentrácie	Idelalisib sa nemá podávať súbežne s midazolamom (perorálne) ani triazolamom.
buspirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa sledovanie hladín sedatív/hypnotík a môže sa zväziť zníženie dávky.

Substráty CYP2C8

Idelalisib *in vitro* inhiboval aj indukoval CYP2C8, nie je však známe, či je to spojené s účinkom na substráty CYP2C8 *in vivo*. Ak sa Zydelig používa spolu s liekmi s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú substrátmi CYP2C8 (paklitaxel), odporúča sa postupovať opatrne.

Substráty indukovateľných enzýmov (napr. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 a UGT)

Idelalisib indukoval *in vitro* viacero enzýmov a predstavoval riziko zníženej expozície, a tým aj zníženej účinnosti substrátov indukovateľných enzýmov, ako sú CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 a UGT. Ak sa Zydelig používa spolu s liekmi s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov (warfarín, fenytoín, S-mefenytoín), odporúča sa postupovať opatrne.

Substráty BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a P-gp

Súbežné podávanie viacnásobných dávok idelalisibu 150 mg dvakrát denne zdravým osobám malo za následok porovnateľné expozície rosuvastatínu (AUC 90 % IS: 87, 121) a digoxínu (AUC 90 % IS: 98, 111), čo naznačuje, že idelalisib nespôsobuje žiadnu klinicky významnú inhibíciu BCRP, OATP1B1/1B3 ani systémového P-gp. Nedá sa vylúčiť riziko inhibície P-gp v gastrointestinálnom

trakte, ktoré by mohlo spôsobiť zvýšenú expozíciu citlivým substrátom črevného P-gp, ako je dabigatranetexilát.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Na základe zistení u zvierat môže idelalisib spôsobiť poškodenie plodu. Ženy sa majú počas užívania Zydeligu a po dobu až 1 mesiaca po skončení liečby vyhnúť otehotneniu. Ženy vo fertilnom veku musia preto počas užívania Zydeligu a po dobu 1 mesiaca po ukončení liečby používať vysoko účinnú antikoncepciu. V súčasnosti nie je známe, či idelalisib znižuje účinnosť hormonálnej antikoncepcie, a preto ženy používajúce hormonálnu antikoncepciu musia používať aj bariérovú metódu ako druhú formu antikoncepcie.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití idelalisibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Zydelig sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Laktácia

Nie je známe, či sa idelalisib a jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Laktácia má byť počas liečby Zydeligom ukončená.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku idelalisibu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali potenciál škodlivých účinkov idelalisibu na fertilitu a fetálny vývoj (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zydelig nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Vyhodnotenie nežiaducich reakcií je založené na dvoch štúdiách fázy 3 (štúdia 312-0116 a štúdia 312-0119) a šiestich štúdiách fázy 1 a 2. Štúdia 312-0116 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia, v ktorej sa 110 jedincom s predtým liečenou CLL podávala kombinácia idelalisibu a rituximabu. Okrem toho sa 86 pacientom z tejto štúdie, ktorí boli randomizovaní na podávanie kombinácie placeba a rituximabu, ďalej podával idelalisib ako samostatné liečivo v predĺžení štúdie (štúdia 312-0117). Štúdia 312-0119 bola randomizovaná, kontrolovanou, nezaslepenou štúdiou, v ktorej sa 173 pacientom s predtým liečenou CLL podávala kombinácia idelalisibu a ofatumumabu. Štúdie fázy 1 a 2 vyhodnocovali bezpečnosť idelalisibu celkovo u 535 pacientov s hematologickými malignitami vrátane 399 pacientov, ktorí dostávali idelalisib (v akejkolvek dávke) ako samostatný liek, a 136 pacientov, ktorí dostávali idelalisib v kombinácii s anti-CD20 monoklonálnou protilátkou (rituximabom alebo ofatumumabom).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na liek hlásené pre idelalisib podávaný samostatne alebo v kombinácii s anti-CD20 monoklonálnymi protilátkami (rituximabom alebo ofatumumabom) sú uvedené v tabuľke 2. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencií. Frekvencie sú

definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie na liek hlásené v klinických štúdiách u pacientov s hematologickými malignitami dostávajúcich idelalisib

Reakcia	Všetky stupne	Stupeň ≥ 3
<i>Infekcie a nákazy</i>		
Infekcie (vrátane pneumónie spôsobenej <i>Pneumocystis jirovecii</i> a CMV)*	veľmi časté	veľmi časté
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		
Neutropénia	veľmi časté	veľmi časté
Lymfocytóza**	veľmi časté	časté
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		
Pneumonitída	časté	časté
Organizujúca sa pneumónia	menej časté	menej časté
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		
Hnačka/kolitída	veľmi časté	veľmi časté
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		
Zvýšené hladiny transamináz	veľmi časté	veľmi časté
Hepatocelulárne poškodenie	časté	časté
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		
Vyrážka***	veľmi časté	časté
Stevensov-Johnsonov syndróm/ toxická epidermálna nekrolýza	zriedkavé	zriedkavé
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		
Pyrexia	veľmi časté	časté
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		
Zvýšené hladiny triglyceridov	veľmi časté	časté

* Zahŕňa oportúnne infekcie, ako aj bakteriálne a vírusové infekcie, ako je pneumónia, bronchitída a sepsa.

** Lymfocytóza indukovaná idelalisibom sa nemá považovať za progresívne ochorenie, pokiaľ nie sú prítomné iné klinické nálezy (pozri časť 5.1).

*** Zahŕňa nasledujúce preferované pojmy: exfoliatívna dermatitída, vyrážka, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka, svrbivá vyrážka, porucha kože a exfoliatívna vyrážka.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie (pozri časť 4.4)

Celkové vyššie frekvencie infekcií vrátane infekcií 3. a 4. stupňa sa v klinických štúdiách idelalisibu pozorovali v skupinách s idelalisibom v porovnaní s kontrolnými skupinami. Najčastejšie pozorované boli infekcie dýchacej sústavy a septické príhody. V mnohých prípadoch nebol patogén zistený; medzi zistenými však boli konvenčné aj oportúnne patogény vrátane PJP a CMV. Takmer všetky infekcie PJP, vrátane smrteľných prípadov, sa vykytli v neprítomnosti profylaxie PJP. Vyskytli sa prípady PJP po ukončení liečby idelalisibom.

Vyrážka

Vyrážka bola všeobecne mierna až stredne závažná a mala za následok ukončenie liečby u 1,7 % pacientov. V štúdiách 312-0116/0117 a 312-0119 sa vyrážka (hlásená ako exfoliatívna dermatitída, vyrážka, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka, svrbivá vyrážka a porucha kože) vyskytovala u 28,3 % pacientov, ktorí dostávali idelalisib a anti-CD20 monoklonálnu protilátku (rituximab alebo ofatumumab), a u 7,7 % pacientov, ktorí dostávali iba anti-CD20 monoklonálnu protilátku (rituximab alebo ofatumumab). Z nich malo 4,9 % pacientov, ktorí dostávali idelalisib a anti-CD20 monoklonálnu protilátku (rituximab alebo ofatumumab), a 1,0 %, ktorí dostávali iba anti-CD20 monoklonálnu (rituximab alebo ofatumumab).

ofatumumab), vyrážku 3. stupňa a u žiadneho pacienta sa nevyskytol nežiaduci účinok 4. stupňa. Vyrážka obvykle po liečbe (napr. lokálnymi a/alebo perorálnymi steroidmi, difenhydramínom) a v závažných prípadoch po prerušení podávania lieku ustúpila (pozri časť 5.3, fototoxicita).

Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.4)

Pri súbežnom podávaní idelalisibu s inými liekmi súvisiacimi s týmito syndrómami (bendamustín, rituximab, alopurinol a amoxicilín) sa zriedkavo vyskytli prípady SJS a TEN. SJS alebo TEN sa vyskytli do jedného mesiaca od podania takejto kombinácie liekov a viedli k smrteľným následkom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa musia u pacienta sledovať príznaky toxicity (pozri časť 4.8). Liečba predávkovania Zydeligom zahŕňa všeobecné podporné opatrenia vrátane sledovania životných funkcií, ako aj pozorovanie klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: **L01XX47**

Mechanizmus účinku

Idelalisib inhibuje fosfatidylinozitol 3-kinázu p110 δ (PI3K δ), ktorá je hyperaktívna pri malignitách B-buniek a je centrálne dôležitá pre viacero signálnych dráh, ktoré riadia proliferáciu, prežívanie, udomácnenie („*homing*“) a retenciu malígnych buniek v lymfoidných tkanivách a kostnej dreni. Idelalisib je selektívny inhibítor väzby adenosín-5'-trifosfátu (ATP) na katalytickú doménu PI3K δ a spôsobuje inhibíciu fosforylácie fosfatidylinozitolu, ktorý je kľúčovým lipidovým druhým prenášačom signálov („*second messenger*“), a prevenciu fosforylácie Akt (proteínkináza B).

Idelalisib indukuje apoptózu a inhibuje proliferáciu v bunkových líniiach malígnych B-buniek a v primárnych nádorových bunkách. Prostredníctvom inhibície signalizácie chemokínovými receptormi CXCR4 a CXCR5 indukovanvej chemokínmi CXCL12 resp. CXCL13 inhibuje idelalisib udomácnenie („*homing*“) a retenciu malígnych B-buniek v nádorovom mikroprostredí vrátane lymfoidných tkanív a kostnej drene.

Klinické štúdie nepriniesli žiadne mechanistické vysvetlenie vzniku rezistencie voči liečbe idelalisibom. Ďalšie skúmanie tejto problematiky v súčasných štúdiách zameraných na malignity B-buniek sa neplánuje.

Farmakodynamické účinky

Elektrokardiograf

Účinok idelalisibu (150 mg a 400 mg) na interval QT/QTc sa vyhodnocoval v placebom a účinnou látkou (moxifloxacín 400 mg) kontrolovanej skríženej štúdií u 40 zdravých osôb. Pri dávke 2,7-násobne prevyšujúcej maximálnu odporúčanú dávku idelalisibu nespôsobil predĺženie intervalu QT/QTc (t. j. < 10 ms).

Lymfocytóza

Po začatí podávania idelalisibu sa pozorovalo dočasné zvýšenie počtu lymfocytov (t. j. ≥ 50 % zvýšenie oproti východiskovej hodnote a nad absolútny počet lymfocytov 5 000/ μ l). Dochádza k tomu približne u dvoch tretín pacientov s CLL liečených monoterapiou idelalisibom a jednej štvrtiny pacientov s CLL liečených idelalisibom v kombinácii s iným liečivom (resp. inými liečivami). K nástupu izolovanej lymfocytózy obvykle dochádza počas prvých 2 týždňov liečby idelalisibom a často je spojená so znížením lymfadenopatie. Táto pozorovaná lymfocytóza je farmakodynamickým účinkom a nemá sa považovať za progresívne ochorenie, pokiaľ nie sú prítomné iné klinické nálezy.

Klinická účinnosť pri chronickej lymfatickej leukémii

Idelalisib v kombinácii s rituximabom

Štúdia 312-0116 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 u 220 pacientov s predtým liečenou CLL, ktorí vyžadovali liečbu, ale nepovažovali sa za vhodných kandidátov na cytotoxickú chemoterapiu. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na 8 cyklov liečby rituximabom (prvý cyklus v dávke 375 mg/m² plochy povrchu tela [*Body Surface Area*, BSA], nasledujúce cykly v dávke 500 mg/m² BSA) v kombinácii buď s perorálne podávaným placebom dvakrát denne alebo s idelalisibom 150 mg užívaným dvakrát denne, až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Medián veku bol 71 rokov (rozsah: 47 až 92), pričom 78,2 % pacientov malo nad 65 rokov, 65,5 % bolo mužov a 90,0 % bolo belochov, 64,1 % malo ochorenie vo fáze III alebo IV podľa Raia a 55,9 % malo ochorenie vo fáze C podľa Bineta. Väčšina pacientov mala nežiaduce cytogenetické prognostické faktory: 43,2 % malo chromozomálnu deléciu 17p a/alebo mutáciu nádorového proteínu 53 (*Tumour Protein 53*, TP53) a 83,6 % malo nezmutované gény pre variabilnú časť ťažkého reťazca imunoglobulínu (*Immunoglobulin Heavy Chain Variable region*, IGHV). Medián času od diagnostikovania CLL po randomizáciu bol 8,5 roka. Medián skóre na stupnici celkového hodnotenia chorobnosti (*Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS) u pacientov bol 8. Medián počtu predchádzajúcich terapií bol 3,0. Takmer všetci (95,9 %) pacienti predtým dostávali anti-CD20 monoklonálne protilátky. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia (*Progression Free Survival*, PFS). Výsledky skúmania účinnosti sú zhrnuté v tabuľkách 3 a 4. Kaplanova-Meierova krivka pre PFS je uvedená na obrázku 1.

V porovnaní s kombináciou rituximabu a placeba viedla liečba kombináciou idelalisibu a rituximabu k štatisticky a klinicky významným zlepšeniam telesného, sociálneho a funkčného stavu, ako aj hodnôt podstupníc špecifických pre leukémiu podľa dotazníkov funkčného hodnotenia liečby rakoviny: leukémie (*Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*, FACT-LEU) a štatisticky a klinicky významným zlepšeniam stavov úzkosti, depresie a obvyklých aktivít meraných pomocou dotazníka EuroQoL *Five-Dimensions* (EQ-5D).

Tabuľka 3: Výsledky skúmania účinnosti zo štúdie 312-0116

	Idelalisib + R n = 110	Placebo + R n = 110
PFS Medián (mesiace) (95 % IS)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
Pomer rizík (95 % IS)	0,15 (0,09; 0,24)	
Hodnota p	< 0,0001	
ORR* n (%) (95 % IS)	92 (83,6 %) (75,4; 90,0)	17 (15,5 %) (9,3; 23,6)
Pomer šancí (95 % IS)	27,76 (13,40; 57,49)	
Hodnota p	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95 % IS)	102/106 (96,2 %) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7 %) (2,7; 13,4)
Pomer šancí (95 % IS)	225,83 (65,56; 777,94)	
Hodnota p	< 0,0001	
OS[^] Medián (mesiace) (95 % IS)	NR (NR; NR)	20,8 (14,8; NR)
Pomer rizík (95 % IS)	0,34 (0,19; 0,60)	
Hodnota p	0,0001	

IS: interval spoľahlivosti, R: rituximab, n: počet pacientov reagujúcich na liečbu, n: počet pacientov na skupinu, NR: nedosiahnuté. Analýzy PFS, celkovej miery odpovede (*Overall Response Rate*, ORR) a miery odpovede na liečbu týkajúcu sa lymfatických uzlín (*Lymph Node Response Rate*, LNR) boli založené na vyhodnotení nezávislou revíznou komisiou (*Independent Review Committee*, IRC).

* Hodnota ORR definovaná ako podiel pacientov, ktorí dosiahli úplnú odpoveď na liečbu (*Complete Response*, CR) alebo čiastočnú odpoveď na liečbu (*Partial Response*, PR) zakladajúca sa na kritériách odpovede na liečbu stanovených sieťou *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (2013) a podľa Chesona (2012).

** Hodnota LNR definovaná ako podiel pacientov, ktorí dosiahli ≥ 50 % pokles súčtu súčínov najväčších kolmých priemerov indexových lézií. Do tejto analýzy boli zahrnutí iba pacienti s dostupným východiskovým hodnotením a ≥ 1 platným hodnotením po začatí liečby.

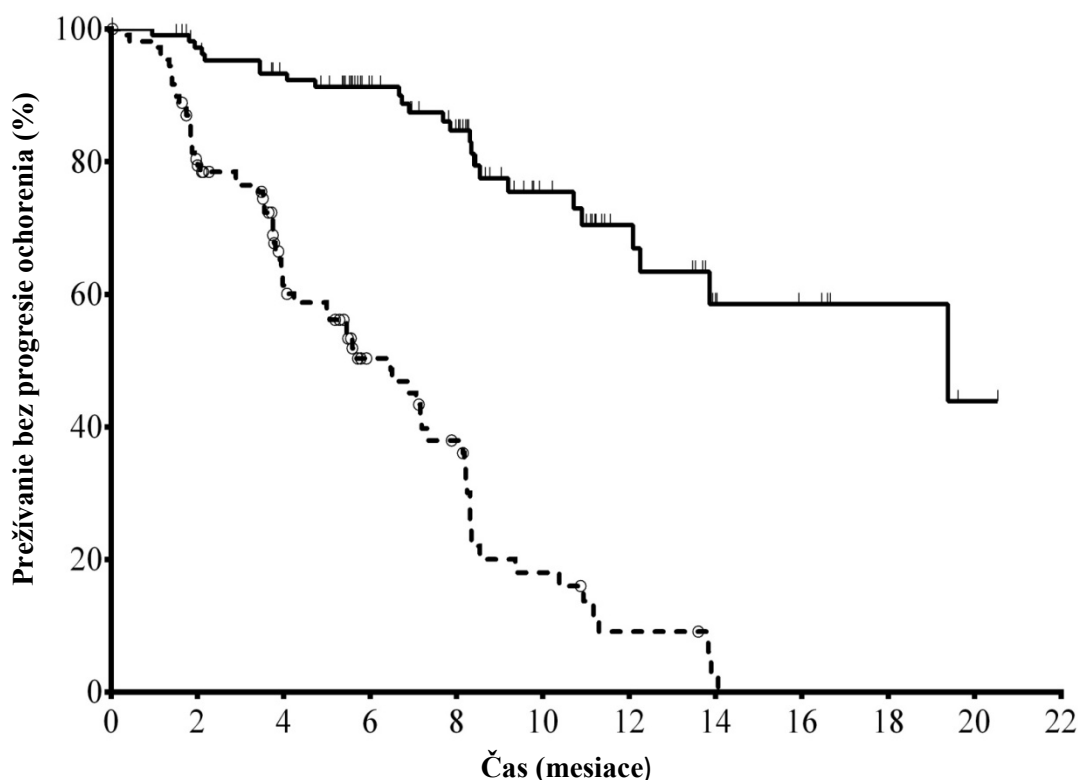
[^] Analýza celkového prežívania (*Overall Survival*, OS) zahŕňa údaje od pacientov, ktorí dostávali placebo a R v štúdiu 312-0116 a následne dostávali idelalisib v rozširujúcej štúdiu, na základe analýzy podľa liečebného zámeru (*intent-to-treat*).

Tabuľka 4: Súhrn hodnôt PFS a mier odpovedí na liečbu vo vopred špecifikovaných podskupinách zo štúdie 312-0116

	Idelalisib + R n = 46	Placebo + R n = 49
Delécia 17p/mutácia TP53		
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Pomer rizík (95 % IS)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95 % IS)	84,8 % (71,1; 93,7)	12,2 % (4,6; 24,8)
Nezmutovaný IGHV	n = 91	n = 93
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Pomer rizík (95 % IS)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95 % IS)	82,4 % (73,0; 89,6)	15,1 % (8,5; 24,0)
Vek ≥ 65 rokov	n = 89	n = 83
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Pomer rizík (95 % IS)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95 % IS)	84,3 % (75,0; 91,1)	16,9 % (9,5; 26,7)

IS: interval spoľahlivosti, R: rituximab, N: počet pacientov na skupinu, NR: nedosiahnuté

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka PFS zo štúdie 312-0116 (populácia s liečebným zámerom)



N s ohrozením (udalosti)

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)

Neprerušovaná čiara: idelalisib + R (n = 110), prerušovaná čiara: placebo + R (n = 110)

R: rituximab, n: počet pacientov na skupinu

Analýza PFS bola založená na vyhodnotení nezávislou revíznou komisiou (*Independent Review Committee*, IRC). V prípade pacientov v skupine s placebom + R zahŕňa súhrn údajov až do podania prvej dávky idelalisibu v rozširujúcej štúdií.

Do štúdie 101-08/99 bolo zaradených 64 pacientov s predtým neliečenou CLL, vrátane 5 pacientov s lymfómom z malých lymfocytov (*Small Lymphocytic Lymphoma*, SLL). Pacienti dostávali idelalisib 150 mg dvakrát denne a rituximab 375 mg/m² BSA týždenne s podaním celkovo 8 dávok. Hodnota ORR bola 96,9 %, pričom 12 pacientov dosiahlo CR (18,8 %) a 50 pacientov dosiahlo PR (78,1 %), vrátane 3 CR a 6 PR u pacientov s deléciou 17p a/alebo mutáciou *TP53* a 2 CR a 34 PR u pacientov s nezmutovaným *IGHV*. Medián trvania odpovede na liečbu (*Duration of Response*, DOR) nebol dosiahnutý.

Idelalisib v kombinácii s ofatumumabom

Štúdia 312-0119 bola randomizovanou, nezaslepenou, multicentrickou štúdiou fázy 3 s paralelnými skupinami s 261 pacientmi s predtým liečenou CLL, ktorí mali merateľnú lymfadenopatiu, vyžadovali si liečbu a došlo u nich k progresii CLL < 24 mesiacov po dokončení poslednej predchádzajúcej liečby. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na podávanie idelalisibu 150 mg dvakrát denne a 12 infúzií ofatumumabu počas 24 týždňov, alebo samotných 12 infúzií ofatumumabu počas 24 týždňov. Prvá infúzia ofatumumabu sa podávala v dávke 300 mg a ďalej sa pokračovalo s dávkou buď 1 000 mg v skupine s kombináciou idelalisibu a ofatumumabu, alebo s dávkou 2 000 mg v skupine so samotným ofatumumabom, pričom sa najprv podalo celkovo 7 dávok s týždenným intervalom podávania a potom sa podali celkovo 4 dávky so 4-týždenným intervalom podávania. Idelalisib sa užíval až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity.

Medián veku bol 68 rokov (rozsah: 61 až 74), pričom 64,0 % pacientov malo nad 65 rokov, 71,3 % bolo mužov a 84,3 % bolo belochov, 63,6 % malo ochorenie v štádiu III alebo IV podľa Raia a 58,2 % malo ochorenie v štádiu C podľa Bineta. Väčšina pacientov mala nežiaduce cytogenetické prognostické faktory: 39,5 % malo chromozomálnu deléciu 17p a/alebo mutáciu *TP53* a 78,5 % malo nezmutované gény pre *IGHV*. Medián času od diagnostikovania bol 7,7 roka. Medián skóre CIRS u pacientov bol 4. Medián počtu predchádzajúcich terapií bol 3,0. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo PFS. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľkách 5 a 6. Kaplanova-Meierova krivka pre PFS je uvedená na obrázku 2.

Tabuľka 5: Výsledky skúmania účinnosti zo štúdie 312-0119

		Idelalisib + O n = 174	Ofatumumab n = 87
PFS	Medián (mesiace) (95 % IS)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
	Pomer rizík (95 % IS)	0,27 (0,19; 0,39)	
	Hodnota p	< 0,0001	
ORR*	n (%) (95 % IS)	131 (75,3 %) (68,2; 81,5)	16 (18,4 %) (10,9; 28,1)
	Pomer šancí (95 % IS)	15,94 (7,8; 32,58)	
	Hodnota p	< 0,0001	
LNR**	n/N (%) (95 % IS)	153/164 (93,3 %) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9 %) (1,4; 12,2)
	Pomer šancí (95 % IS)	486,96 (97,91; 2 424,85)	
	Hodnota p	< 0,0001	
OS	Medián (mesiace) (95 % IS)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,9; NR)
	Pomer rizík (95 % IS)	0,74 (0,44; 1,25)	
	Hodnota p	0,27	

IS: interval spoľahlivosti, O: ofatumumab, n: počet pacientov reagujúcich na liečbu, n: počet pacientov na skupinu, NR: nedosiahnuté. Analýzy PFS, celkovej miery odpovede (*Overall Response Rate*, ORR) a miery odpovede na liečbu týkajúcu sa lymfatických uzlín (*Lymph Node Response Rate*, LNR) boli založené na vyhodnotení nezávislou revíznou komisiou (*Independent Review Committee*, IRC).

* Hodnota ORR je definovaná ako podiel pacientov, ktorí dosiahli úplnú odpoveď na liečbu (*Complete Response*, CR) alebo čiastočnú odpoveď na liečbu (*Partial Response*, PR) a udržali si odpoveď na liečbu počas najmenej 8 týždňov.

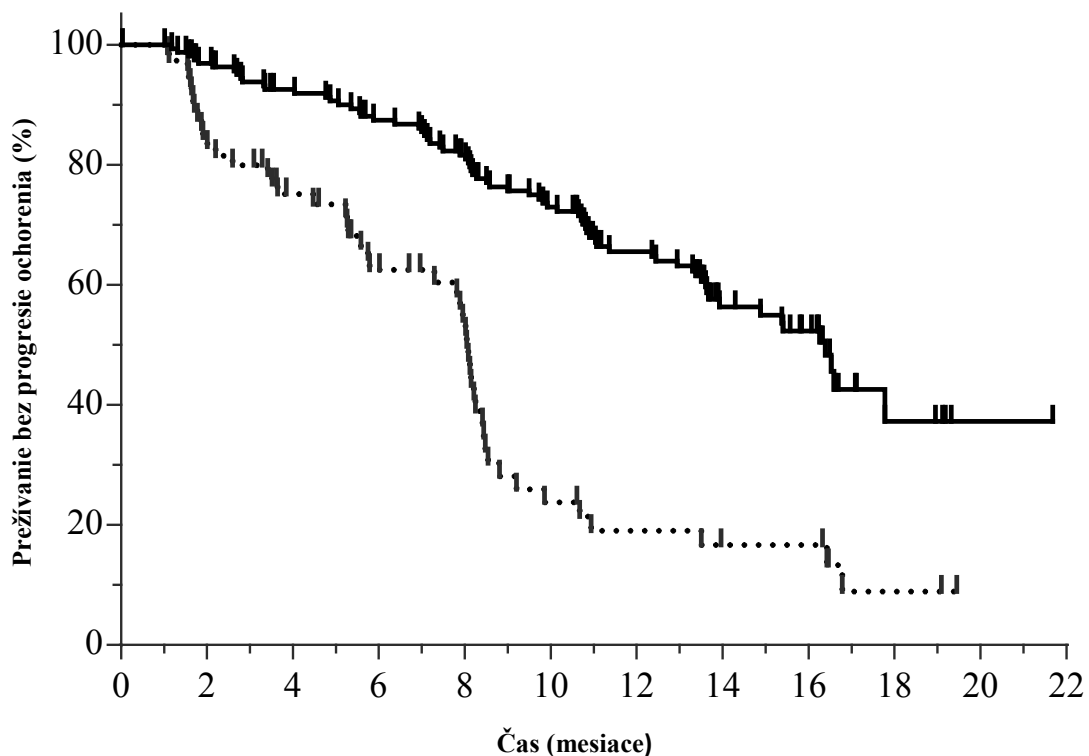
** Hodnota LNR je definovaná ako podiel pacientov, ktorí dosiahli ≥ 50 % pokles súčtu súčinov najväčších kolmých priemerov indexových lézií. Do tejto analýzy boli zahrnutí iba pacienti s dostupným východiskovým hodnotením a ≥ 1 platným hodnotením po začatí liečby.

Tabuľka 6: Súhrn hodnôt PFS a mier odpovedí na liečbu vo vopred špecifikovaných podskupinách zo štúdie 312-0119

	Idelalisib + O n = 70	Ofatumumab n = 33
Delécia 17p/mutácia TP53		
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Pomer rizík (95 % IS)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95 % IS)	72,9 % (60,9; 82,8)	15,2 % (5,1; 31,9)
Nezmutovaný IGHV	n = 137	n = 68
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Pomer rizík (95 % IS)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95 % IS)	74,5 % (66,3; 81,5)	13,2 % (6,2; 23,6)
Vek ≥ 65 rokov	n = 107	n = 60
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Pomer rizík (95 % IS)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95 % IS)	72,0 % (62,5; 80,2)	18,3 % (9,5; 30,4)

IS: interval spoľahlivosti, O: ofatumumab, N: počet pacientov na skupinu

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka PFS zo štúdie 312-0119 (populácia s liečebným zámerom)



N s ohrozením (udalosti)

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)

Nepretrúšaná čiara: idelalisib + O (n = 174), prerušovaná čiara: ofatumumab (n = 87)

O: ofatumumab, n: počet pacientov na skupinu

Klinická účinnosť pri folikulárnom lymfóme

Bezpečnosť a účinnosť idelalisibu sa vyhodnocovali v jednoskupinovej, multicentrickej klinickej štúdií (štúdia 101-09) vykonávanej u 125 pacientov s indolentným non-Hodgkinovým lymfómom B-buniek (iNHL vrátane: FL, n = 72; SLL, n = 28; lymfoplazmocytového lymfómu/Waldenströmovej makroglobulinémie [LPL/WM], n = 10 a lymfómu marginálnej zóny [*Marginal Zone Lymphoma*, MZL], n = 15). Všetci pacienti boli rezistentní voči liečbe rituximabom a 124 zo 125 pacientov bolo rezistentných voči liečbe najmenej jednou alkylačnou látkou. 112 pacientov (89,6 %) bolo rezistentných voči poslednému režimu liečby pred zaradením do štúdie.

Zo 125 zaradených pacientov bolo 80 (64 %) mužov, medián veku bol 64 rokov (rozsah: 33 až 87) a 110 (89 %) bolo belochov. Pacienti dostávali 150 mg idelalisibu perorálne dvakrát denne, až do preukázania progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola hodnota ORR definovaná ako podiel pacientov, ktorí dosiahli CR alebo PR (na základe revidovaných kritérií odpovede na liečbu malígneho lymfómu [Cheson]), a v prípade pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou ako podiel pacientov s nízkou odpoveďou na liečbu (*Minor Response*, MR) (na základe hodnotenia odpovede na liečbu pri Waldenströmovej makroglobulinémii [Owen]). Hodnota DOR bola sekundárnym cieľovým ukazovateľom a bola definovaná ako čas od prvej zaznamenatej odpovede na liečbu (CR, PR alebo MR) do prvého zaznamenania progresie ochorenia alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Súhrn informácií o odpovediach na liečbu u pacientov s FL liečených idelalisibom (hodnotenie IRC)

Charakteristika	Pacienti v štúdiu n (%)
ORR (folikulárny lymfóm)* 95 % IS	39 (54,2) 42,0 – 66,0
ORR (všetci pacienti)* 95 % IS	71 (56,8) 47,6 – 65,6
Kategória odpovede (folikulárny lymfóm)* CR PR	6 (8,3) 33 (45,8)

IS: interval spoľahlivosti, n: počet pacientov reagujúcich na liečbu

* Odpoveď na liečbu stanovená nezávislou revíznou komisiou (*Independent Review Committee*, IRC), pričom ORR = úplná odpoveď na liečbu (CR) + čiastočná odpoveď na liečbu (PR).

Medián hodnoty DOR pre všetkých pacientov bol 12,5 mesiaca (12,5 mesiaca pre pacientov s SLL, a pre pacientov s FL, LPL/WM a MZL nebola táto hodnota dosiahnutá). Spomedzi 122 pacientov s merateľnými lymfatickými uzlinami na začiatku liečby a po začatí liečby dosiahlo 67 pacientov (54,9 %) pokles súčtu súčinov priemerov indexových lézií o ≥ 50 % oproti počiatkovej hodnote. Z pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu, malo 10 (8,0 %) progresívne ochorenie ako najlepšiu odpoveď na liečbu a 2 (1,6 %) neboli vyhodnotiteľní. Medián OS vrátane dlhodobého sledovania u všetkých 125 pacientov bol 20,3 mesiaca.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s idelalisibom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie pri liečbe zrelých B-bunkových novotvarov (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky idelalisibu sa pozorovali maximálne plazmatické koncentrácie 2 až 4 hodiny po podaní dávky v sýtom stave a po 0,5 až 1,5 hodine v stave nalačno.

Po podávaní 150 mg idelalisibu dvakrát denne boli priemerné hodnoty (rozsah) C_{max} a AUC v ustálenom stave 1 953 (272; 3 905) ng/ml a 10 439 (2 349; 29 315) ng•h/ml pre idelalisib a 4 039 (669; 10 897) ng/ml a 39 744 (6 002; 119 770) ng•h/ml pre GS-563117, v uvedenom poradí. Plazmatické expozície (C_{max} a AUC) idelalisibu sú približne úmerné dávke v rozmedzí 50 mg až 100 mg a menej než úmerné dávke nad 100 mg.

Účinky jedla

V porovnaní so stavom nalačno nemalo podanie predbežnej liekovej formy kapsule idelalisibu s jedlom s vysokým obsahom tukov za následok žiadnu zmenu hodnoty C_{max} a spôsobilo zvýšenie priemernej hodnoty AUC_{inf} o 36 %. Idelalisib sa môže podávať bez ohľadu na jedlo.

Distribúcia

Idelalisib sa pri klinicky pozorovaných koncentráciách viaže z 93 až 94 % na ľudské plazmatické proteíny. Priemerný pomer koncentrácií v krvi k plazme bol približne 0,5. Zdanlivý objem distribúcie pre idelalisib (priemerná hodnota) bol približne 96 l.

Biotransformácia

Idelalisib sa metabolizuje hlavne prostredníctvom aldehydoxidázy a v menšom rozsahu prostredníctvom enzýmov CYP3A a UGT1A4. Primárny a jediný metabolit v obeh, GS-563117, nie je aktívny ku PI3Kδ.

Eliminácia

Terminálny polčas eliminácie idelalisibu bol po perorálnom podávaní idelalisibu 150 mg dvakrát denne 8,2 hodiny (rozah: 1,9; 37,2) a zdanlivý klírens idelalisibu bol 14,9 (rozah: 5,1; 63,8) l/h. Po jednorazovom perorálnom podaní 150 mg idelalisibu označeného [¹⁴C] sa približne 78 % vylúčilo stolicou a 15 % sa vylúčilo močom. Nezmenený idelalisib tvoril 23 % z celkovej rádioaktivity vylúčenej močom počas 48 hodín a 12 % z celkovej rádioaktivity vylúčenej stolicou počas 144 hodín.

Údaje o interakciách in vitro

In vitro údaje ukázali, že idelalisib nie je inhibítorom metabolických enzýmov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A alebo UGT1A1, ani transportérov OAT1, OAT3 a OCT2.

GS-563117 nie je inhibítorom metabolických enzýmov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo UGT1A1, ani transportérov P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 alebo OCT2.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie a etnikum

Populačné farmakokinetické analýzy nenaznačili žiadny klinicky významný vplyv pohlavia a etnickej príslušnosti na expozície idelalisibu ani GS-563117.

Starší pacienti

Populačné farmakokinetické analýzy porovnávajúce starších pacientov (vo veku 65 rokov a starších) s mladšími pacientmi nenaznačili žiadny klinicky významný vplyv veku na expozície idelalisibu ani GS-563117.

Porucha funkcie obličiek

U zdravých osôb a osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl 15 až 29 ml/min) bola vykonaná štúdia farmakokinetických vlastností a bezpečnosti idelalisibu. Po jednorazovej 150 mg dávke sa u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými osobami nepozorovali žiadne klinicky významné zmeny expozícií idelalisibu ani GS-563117.

Porucha funkcie pečene

U zdravých osôb a osôb so stredne ťažkou (Child-Pugh triedy B) alebo ťažkou (Child-Pugh triedy C) poruchou funkcie pečene bola vykonaná štúdia farmakokinetických vlastností a bezpečnosti idelalisibu. Po jednorazovej 150 mg dávke bola hodnota AUC idelalisibu (celková, t. j. naviazaného a nenaviazaného idelalisibu) o ~60 % vyššia u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zodpovedajúcimi referenčnými pacientmi. Hodnota AUC idelalisibu (nenaviazaného), po zohľadnení rozdielov v proteínovej väzbe, bola o ~80 % (1,8-násobne) vyššia pri strednom poškodení a o ~152 % (2,5-násobne) vyššia pri ťažkom poškodení v porovnaní so zodpovedajúcimi referenčnými pacientmi.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti idelalisibu u pediatrických pacientov neboli stanovené (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podávaní

Idelalisib vyvolával úbytok lymfoidných buniek sleziny, týmusu, lymfatických uzlín a lymfoidných tkanív čriev. Vo všeobecnosti boli oblasti závislé od B-lymfocytov zasiahnuté viac než oblasti závislé od T-lymfocytov. U potkanov má idelalisib potenciál inhibovať protilátkové odpovede závislé od T-buniek. Idelalisib však neinhiboval normálnu imunitnú odpoveď hostiteľa voči *Staphylococcus aureus* a nezvyšoval myelosupresívny účinok cyklofosfamidu. Idelalisib sa nepovažuje za rozsiahlo imunosupresívne aktívny.

Idelalisib vyvolával zápalové zmeny u potkanov aj psov. V štúdiách trvajúcich až 4 týždne vykonávaných u potkanov a psov sa pri 7- a 5-násobku ľudskej expozície na základe hodnoty AUC

pozorovala nekróza pečene. Zvýšenia sérových hladín transamináz korelovali s nekrózou pečene u psov, u potkanov sa však nepozorovali. U potkanov ani psov sa v štúdiách trvajúcich 13 týždňov a dlhšie nepozorovali žiadne poškodenia pečene ani chronické zvýšenia hladín transamináz.

Genotoxicita

Idelalisib nespôsovoval mutácie v teste mikrobiálnej mutagenézy (Amesov test), nebol klastogénny v teste chromozómových aberácií *in vitro* použitím lymfocytov z ľudskej periférnej krvi a nebol genotoxický v *in vivo* štúdií potkaních mikrojadier.

Karcinogenita

Karcinogénny potenciál idelalisibu sa vyhodnocoval v 26-týždňovej štúdií na transgénnych myšiach RasH2 a v 2-ročnej štúdií na potkanoch. Idelalisib nemal karcinogénny účinok pri expozíciách u myši až 1,4/7,9-násobných (samci/samice) v porovnaní s expozíciou u pacientov s hematologickými malignitami, ktorým sa podávala odporúčaná dávka 150 mg dvakrát denne. Zvýšenie výskytu nádorov buniek Langerhansových ostrovčekov súvisiace s dávkou sa pozorovalo s nízkou frekvenciou u samcov potkanov pri expozíciách až 0,4-násobných v porovnaní s expozíciou u ľudí pri odporúčanej dávke. Podobné zistenie sa nepozorovalo u samíc potkanov pri 0,62-násobnej hraničnej expozícii.

Reprodukčná a vývojová toxicita

V štúdií embryofetálneho vývoja u potkanov sa pozorovali zvýšený výskyt potratov po implantácii, malformácie (chýbajúce chvostové stavce a v niektorých prípadoch tiež krížové stavce), zmeny kostry a nižšie telesné hmotnosti plodov. Malformácie sa pozorovali pri expozíciách od 12-násobku ľudskej expozície zakladajúcej sa na hodnote AUC. Účinky na embryofetálny vývoj sa neskúmali u žiadneho iného druhu.

V 2- až 13-týždňových štúdiách s opakovaným podávaním u psov a potkanov sa pozorovala degenerácia semenotvorných kanálikov v semenníkoch, avšak v štúdiách trvajúcich 26 týždňov a dlhšie sa takáto degenerácia nepozorovala. V štúdií fertility u samcov potkanov sa pozorovala znížená hmotnosť nadsemenníkov a semenníkov, nepozorovali sa však žiadne nežiaduce účinky na parametre párenia alebo fertility ani degenerácia alebo zánik spermatogenézy. Fertilita samíc potkanov nebola ovplyvnená.

Fototoxicita

Vyhodnotenie potenciálu fototoxicity v bunkovej línii BALB/c 3T3 embryonálnych myších fibroblastov bolo pre idelalisib nejednoznačné z dôvodu cytotoxicity v teste *in vitro*. Hlavný metabolit, GS-563117, môže zvyšovať fototoxicitu, ak sú bunky súčasne vystavené žiareniu UVA. Existuje potenciálne riziko, že idelalisib môže prostredníctvom svojho hlavného metabolitu GS-563117 spôsobiť u liečených pacientov fotosenzitivitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
hydroxypropylcelulóza (E463)
sodná soľ kroskarmelózy
sodná soľ karboxymetylškrobu
magnéziumstearát

Filmový obal

polyvinylalkohol (E1203)
makrogol 3350 (E1521)
oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553B)
oranžová žlt' FCF (E110)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša vyrobená z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE), uzavretá polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom obsahuje 60 filmom obalených tabliet a polyesterovú vatú.

Každá škatuľa obsahuje 1 fľašu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/938/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Zydelig 150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 150 mg idelalisibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružová, oválna, filmom obalená tableta s rozmermi 10,0 mm x 6,8 mm, ktorá má na jednej strane vtlačené označenie „GSI“ a na druhej strane „150“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zydelig je indikovaný v kombinácii s anti-CD20 monoklonálnou protilátkou (rituximabom alebo ofatumumabom) na liečbu dospelých pacientov s chronickou lymfatickou leukémiou (CLL):

- ktorí podstúpili aspoň jednu predchádzajúcu liečbu (pozri časť 4.4), alebo
- ako liečba prvej línie v prítomnosti delécie 17p alebo mutácie *TP53* u pacientov, ktorí nie sú vhodní na žiadne iné liečby (pozri časť 4.4).

Zydelig je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s folikulárnym lymfómom (FL), rezistentným voči dvom predchádzajúcim líniam liečby (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Zydeligom má vykonávať lekár so skúsenosťami s používaním protirakovinových terapií.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Zydeligu je 150 mg, užívaná perorálne, dvakrát denne. Liečba má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Zydeligu do 6 hodín od zvyčajného času užívania, má užiť vynechanú dávku čo najskôr a ďalej pokračovať v obvyklom rozvrhu dávkovania. Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky o viac ako 6 hodín, nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v obvyklom rozvrhu dávkovania.

Úprava dávky

Zvýšené hladiny pečeňových transamináz

V prípade zvýšenia hladín aminotransferáz 3. alebo 4. stupňa (alanínaminotransferáza [ALT]/aspartátaminotransferáza [AST] > 5 x horná hranica normálneho rozsahu [*Upper Limit of Normal*, ULN]) sa musí liečba Zydeligom prerušiť. Hneď ako sa hodnoty upraví na 1. stupeň alebo nižšie (ALT/AST ≤ 3 x ULN), môže sa v liečbe pokračovať v dávkach 100 mg dvakrát denne.

Ak sa táto príhoda nezopakuje, dávku možno opäť zvýšiť na 150 mg dvakrát denne podľa uváženia ošetrojúceho lekára.

Ak sa táto príhoda zopakuje, musí sa liečba Zydeligom prerušiť až do návratu hodnôt na 1. stupeň alebo nižšie a potom možno zväziť opätovné podávanie 100 mg dávky dvakrát denne podľa uváženia lekára (pozri časti 4.4 a 4.8).

Hnačka/kolitída

V prípade výskytu hnačky/kolitídy 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba Zydeligom prerušiť. Hneď ako sa hnačka/kolitída upraví na 1. stupeň alebo nižšie, môže sa v liečbe pokračovať v dávkach 100 mg dvakrát denne. Ak sa výskyt hnačky/kolitídy nezopakuje, dávku možno opäť zvýšiť na 150 mg dvakrát denne podľa uváženia ošetrojúceho lekára (pozri časť 4.8).

Pneumonitída

V prípade podozrenia na pneumonitídu sa musí liečba Zydeligom prerušiť. Hneď ako pneumonitída ustúpi a ak je vhodná opätovná liečba, môže sa zväziť pokračovanie v liečbe v dávkach 100 mg dvakrát denne. Liečba Zydeligom sa musí natrvalo prerušiť v prípade stredne závažnej alebo závažnej symptomatickej pneumonitídy alebo organizujúcej sa pneumónie (pozri časti 4.4 a 4.8).

Vyrážka

V prípade výskytu vyrážky 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba Zydeligom prerušiť. Hneď ako sa vyrážka upraví na 1. stupeň alebo nižšie, môže sa v liečbe pokračovať v dávkach 100 mg dvakrát denne. Ak sa výskyt vyrážky nezopakuje, dávku možno opäť zvýšiť na 150 mg dvakrát denne podľa uváženia ošetrojúceho lekára (pozri časť 4.8).

Neutropénia

Ak je u pacientov absolútny počet neutrofilov (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) pod 500 na mm³, liečba Zydeligom sa má prerušiť. ANC sa má sledovať aspoň raz týždenne, pokiaľ nebude ANC ≥ 500 na mm³, potom môže liečba pokračovať s dávkou 100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.4).

ANC 1 000 až < 1 500/mm ³	ANC 500 až < 1 000/mm ³	ANC < 500/mm ³
Udržujte dávkovanie Zydeligu.	Udržujte dávkovanie Zydeligu. Sledujte ANC aspoň raz týždenne.	Prerušte dávkovanie Zydeligu. Sledujte ANC aspoň raz týždenne, pokiaľ nebude ANC ≥ 500/mm ³ , potom môže liečba Zydeligom pokračovať v dávke 100 mg dvakrát denne.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) sa nevyžaduje žiadna špecifická úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Pri začatí liečby Zydeligom u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky, ale odporúča sa zvýšené sledovanie nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 5.2).

K dispozícii nie sú dostatočné údaje umožňujúce stanoviť odporúčania dávok pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Preto sa pri podávaní Zydeligu v tejto populácii odporúča opatrnosť a zvýšené sledovanie nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Zydeligu u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Zydelig je určený na perorálne použitie. Pacientov treba poučiť, aby prehltili tabletu vcelku. Filmom obalená tableta sa nemá rozhrýzť ani rozdrviť. Filmom obalená tableta sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné infekcie

Liečba Zydeligom sa nemá začínať u pacientov s akýmkoľvek dôkazom prebiehajúcej systémovej bakteriálnej, plesňovej alebo vírusovej infekcie.

Pri idelalisibe sa vyskytli závažné a smrteľné infekcie vrátane oportúnnych infekcií, ako je pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (PJP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) a infekcia cytomegalovírusom (CMV). Profylaxia PJP sa má preto podávať všetkým pacientom počas celej liečby idelalisibom a počas obdobia 2 až 6 mesiacov po ukončení liečby. Trvanie profylaxie po liečbe sa má zakladať na klinickom úsudku a môžu sa vziať do úvahy rizikové faktory pacienta, ako je súbežná liečba kortikosteroidmi a dlhotrvajúca neutropénia (pozri časť 4.8).

U pacientov sa majú počas celej liečby sledovať respiračné prejavy a príznaky. Pacienti majú byť poučení, aby bezodkladne hlásili nové respiračné príznaky.

U pacientov s pozitívnym sérologickým výsledkom CMV na začiatku liečby idelalisibom alebo s inou preukázanou infekciou CMV v anamnéze sa odporúča pravidelné klinické a laboratórne sledovanie infekcie CMV. Pacienti s virémiou CMV bez súvisiacich klinických prejavov infekcie CMV sa majú pozorne sledovať. U pacientov s preukázanou virémiou CMV a klinickými prejavmi infekcie CMV sa má zvážiť prerušenie užívania idelalisibu do vymiznutia infekcie. Ak sa prínosy pokračovania v liečbe idelalisibom považujú za prevažujúce nad rizikami, má sa zvážiť podanie preemptívnej liečby CMV.

Boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) po použití idelalisibu v súvislosti s predošlými alebo súbežnými imunosupresívnymi terapiami, ktoré boli spojené s PML. Lekári by mali brať do úvahy PML v diferenciálnej diagnóze pri pacientoch s novými alebo zhoršujúcimi sa neurologickými, kognitívnymi alebo behaviorálnymi príznakmi alebo symptómami. Ak existuje podozrenie na PML, musia byť vykonané vhodné diagnostické hodnotenia a liečbu je potrebné pozastaviť až do vylúčenia PML. Ak existujú pochybnosti, je potrebné zvážiť odporúčanie k neurológovi a prijatie vhodných diagnostických postupov pre PML, vrátane vyšetrenia magnetickou rezonanciou (MRI) ideálne s kontrastnou látkou, DNA vyšetrenie mozgovomiechového likvoru na prítomnosť JC vírusu a zvážiť zopakovanie neurologického vyšetrenia.

Neutropénia

U pacientov liečených idelalisibom sa vyskytla neutropénia 3. alebo 4. stupňa súvisiaca s liečbou vrátane febrilnej neutropénie. U všetkých pacientov sa má počas prvých 6 mesiacov liečby idelalisibom sledovať krvný obraz aspoň každé 2 týždne a aspoň raz týždenne u pacientov, ktorí majú ANC nižšie ako 1 000 na mm³ (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita

V klinických štúdiách s idelalisibom sa pozorovalo zvýšenie hladín ALT a AST 3. a 4. stupňa (> 5 x ULN). Tiež sa zaznamenali prípady hepatocelulárneho poškodenia vrátane zlyhania pečene. Zvýšenie hladín pečeňových transamináz sa zvyčajne pozorovalo počas prvých 12 týždňov liečby a po

prerušení podávania dávky boli reverzibilné (pozri časť 4.2). U 26 % pacientov, ktorí opäť začali užívať idelalisib v nižšej dávke, sa opäť vyskytlo zvýšenie ALT/AST. V prípade zvýšenia hladín ALT/AST 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba Zydeligom prerušiť a musí sa sledovať funkcia pečene. Po upravení na 1. alebo nižší stupeň ($ALT/AST \geq 3 \times ULN$) možno liečbu opäť začať s nižšou dávkou.

U všetkých pacientov sa musia počas prvých 3 mesiacov liečby každé 2 týždne sledovať hladiny ALT, AST a celkového bilirubínu, a potom podľa klinickej indikácie. Ak sa vyskytne zvýšenie hladín ALT a/alebo AST 2. alebo vyššieho stupňa, hladiny ALT, AST alebo celkového bilirubínu sa musia u pacientov sledovať týždenne, až kým sa neupravia na 1. alebo nižší stupeň.

Hnačka/kolitída

Závažné prípady kolitídy súvisiacej s podávaným liekom sa vyskytovali relatívne neskoro (niekoľko mesiacov) po začatí liečby, niekedy s rýchlym zhoršením, ustúpili však do niekoľkých týždňov po prerušení podávania lieku a ďalšej symptomatickej liečbe (napr. liekmi proti zápalu, ako je enterický budezonid).

Existujú iba veľmi obmedzené skúsenosti s liečbou pacientov so zápalovým ochorením čriev v anamnéze.

Pneumonitída a organizujúca sa pneumónia

V súvislosti s idelalisibom boli hlásené prípady pneumonitídy a organizujúcej sa pneumónie (niektoré so smrteľnými následkami). U pacientov so závažnými pľúcnymi príhodami sa musí prerušiť podávanie idelalisibu a pacienta treba posúdiť pre vysvetlenie etiológie. Ak sa diagnostikuje stredne závažná alebo závažná symptomatická pneumonitída alebo organizujúca sa pneumónia, treba začať vhodnú liečbu a liečba idelalisibom sa musí natrvalo prerušiť.

Stevenson-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza

Pri súbežnom podávaní idelalisibu s inými liekmi súvisiacimi s týmito syndrómami boli hlásené prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) so smrteľnými následkami. Ak existuje podozrenie na SJS alebo TEN, podávanie idelalisibu sa má okamžite prerušiť a pacient sa má príslušne liečiť.

Induktory enzýmu CYP3A

Pri súbežnom podávaní s induktormi enzýmu CYP3A, ako sú napríklad rifampicín, fenytoín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) alebo karbamazepín sa môže znížiť expozícia idelalisibu. Keďže zníženie plazmatických koncentrácií idelalisibu môže viesť k zníženiu jeho účinnosti, treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu Zydeligu so stredne silnými alebo silnými induktormi enzýmu CYP3A (pozri časť 4.5).

Substráty enzýmu CYP3A

Primárny metabolit idelalisibu, GS-563117, je silným inhibítorom enzýmu CYP3A4. Idelalisib môže preto vzájomne pôsobiť s liekmi, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom enzýmu CYP3A, čo môže viesť ku zvýšeným sérovým koncentráciám týchto liekov (pozri časť 4.5). Keď sa idelalisib podáva súbežne s inými liekmi, musí sa postupovať v súlade s odporúčaniami týkajúcimi sa súbežného podávania s inhibítormi enzýmu CYP3A4 uvedenými v súhrne charakteristických vlastností týchto liekov. Treba sa vyhnúť súbežnej liečbe idelalisibom so substrátmi enzýmu CYP3A (napr. alfuzosín, amiodarón, cisaprid, pimoqid, chinidín, ergotamín, dihydroergotamín, kvetiapín, lovastatín, simvastatín, sildenafil, midazolam, triazolam) spôsobujúcej závažné a/alebo život ohrozujúce nežiaduce reakcie a ak je to možné, majú sa použiť alternatívne lieky, ktoré sú menej citlivé na inhibíciu enzýmu CYP3A4.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča zvýšené sledovanie nežiaducich reakcií, pretože v tejto populácii sa očakáva zvýšená expozícia, a to najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Do klinických štúdií idelalisibu neboli zahrnutí pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene. Pri podávaní Zydeligu v tejto populácii sa odporúča opatrnosť.

Chronická hepatitída

Idelalisib sa neskúmal u pacientov s chronickou aktívnou hepatitídou vrátane vírusovej hepatitídy. Pri podávaní Zydeligu pacientom s aktívnou hepatitídou sa má postupovať opatrne.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas užívania idelalisibu a po dobu 1 mesiaca po ukončení liečby používať vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6). Ženy používajúce hormonálnu antikoncepciu musia používať aj bariérovú metódu ako druhú formu antikoncepcie, pretože v súčasnosti nie je známe, či idelalisib znižuje účinnosť hormonálnej antikoncepcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Idelalisib sa metabolizuje hlavne prostredníctvom aldehydoxidázy a v menšom rozsahu prostredníctvom enzýmu CYP3A a glukuronidáciou (UGT1A4). Jeho primárnym metabolitom je GS-563117, ktorý nie je farmakologicky aktívny. Idelalisib a GS-563117 sú substrátmi P-gp a BCRP.

Účinok iných liekov na farmakokinetické vlastnosti idelalisibu

Induktory enzýmu CYP3A

V klinickej štúdií liekových interakcií sa zistilo, že súbežné podanie jednorazovej dávky 150 mg idelalisibu s rifampicínom (silný induktor enzýmu CYP3A) malo za následok ~75 % zníženie hodnoty AUC_{inf} idelalisibu. Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu Zydeligu so stredne silnými alebo silnými induktormi enzýmu CYP3A, ako sú napríklad rifampicín, fenytoín, ľubovník bodkovaný alebo karbamazepín, pretože to môže viesť k zníženiu jeho účinnosti (pozri časť 4.4).

Inhibitory enzýmu CYP3A/P-gp

V klinickej štúdií liekových interakcií sa zistilo, že súbežné podanie jednorazovej dávky 400 mg idelalisibu s ketokonazolom (silný inhibítor enzýmu CYP3A, P-gp a BCRP) 400 mg jedenkrát denne viedlo k 26 % zvýšeniu hodnoty C_{max} a 79 % zvýšeniu hodnoty AUC_{inf} idelalisibu. Pri podávaní s inhibítormi enzýmu CYP3A/P-gp sa počítačná úprava dávky idelalisibu nepovažuje za potrebnú, ale odporúča sa zvýšené sledovanie nežiaducich reakcií.

Účinok idelalisibu na farmakokinetické vlastnosti iných liekov

Substráty enzýmu CYP3A

Primárny metabolit idelalisibu, GS-563117, je silným inhibítorom enzýmu CYP3A. V klinickej štúdií liekových interakcií sa zistilo, že súbežné podávanie idelalisibu s midazolamom (substrát citlivý na enzým CYP3A) malo za následok ~140 % zvýšenie hodnoty C_{max} a ~440 % zvýšenie hodnoty AUC_{inf} midazolamu ako následok inhibície enzýmu CYP3A prostredníctvom GS-563117. Súbežné podávanie idelalisibu so substrátmi enzýmu CYP3A môže zvyšovať ich systémové expozície a zvyšovať alebo predlžovať ich terapeutickú aktivitu a nežiaduce reakcie. Inhibícia enzýmu CYP3A4 *in vitro* bola nezvratná, a preto sa očakáva, že návrat k normálnej aktivite enzýmu trvá niekoľko dní po ukončení podávania idelalisibu.

Možné interakcie medzi idelalisibom a súbežne podávanými liekmi, ktoré sú substrátmi enzýmu CYP3A, sú uvedené v tabuľke 1 (nárast je označený ako „↑“). Tento zoznam nie je úplný a má slúžiť iba ako pomôcka. Vo všeobecnosti je potrebné postupovať v súlade s odporúčaniami týkajúcimi sa súbežného podávania s inhibítormi enzýmu CYP3A4 uvedenými v súhrnoch charakteristických vlastností týchto liekov (pozri časť 4.4).

Tabuľka 1: Interakcie medzi idelalisibom a inými liekmi, ktoré sú substrátmi enzýmu CYP3A

Liek	Očakávaný účinok idelalisibu na hladiny lieku	Klinické odporúčanie pre súbežné podávanie s idelalisibom
ANTAGONISTY ALFA 1-ADRENORECEPTOROV		
alfuzosín	↑ sérové koncentrácie	Idelalisib sa nemá podávať súbežne s alfuzosínom.
ANALGETIKÁ		
fentanyl, alfentanil, metadón, buprenorfín/naloxón	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa dôkladné sledovanie nežiaducich reakcií (napr. respiračnej depresie a sedatívnych účinkov).
ANTIARYTMIKÁ		
amiodarón, chinidín	↑ sérové koncentrácie	Idelalisib sa nemá podávať súbežne s amiodarónom ani chinidínom.
bepidil, dizopyramid, lidokaín	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa klinické sledovanie.
PROTIRAKOVINOVÉ LIEČIVÁ		
inhibítory tyrozínkinázy, ako dazatinib a nilotinib, ako aj vinkristín a vinblastín	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa dôkladné sledovanie znášanlivosti týchto protirakovinových liečiv.
ANTIKOAGULANCIA		
warfarín	↑ sérové koncentrácie	Pri súbežnom podávaní s idelalisibom a po ukončení liečby idelalisibom sa odporúča sledovať hodnoty medzinárodného normalizovaného pomeru (INR).
ANTIKNVULZIVA		
karbamazepín	↑ sérové koncentrácie	Hladiny antikonvulzív sa majú sledovať.
ANTIDEPRESIVA		
trazodón	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa opatrná titrácia dávky antidepresíva a sledovanie odpovede na antidepresívum.
LIEKY NA DNU		
kolchicín	↑ sérové koncentrácie	Môže byť potrebné zníženie dávky kolchicínu. Idelalisib sa nemá podávať súbežne s kolchicínom pacientom s poruchou funkcie obličiek alebo pečene.
ANTIHYPERTENZIVA		
amlodipín, diltiazem, felodipín, nifedipín, nikardipín	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa klinické sledovanie terapeutického účinku a nežiaducich reakcií.
ANTIINFECTIVA		
Fungicídy		
ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa klinické sledovanie.
Antimykobakteriálne látky		
rifabutín	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa zvýšené sledovanie nežiaducich reakcií spojených s rifabutínom vrátane neutropénie a uveitídy.
Inhibítory HCV proteázy		
boceprevir, telaprevir	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa klinické sledovanie.

Liek	Očakávaný účinok idelalisibu na hladiny lieku	Klinické odporúčanie pre súbežné podávanie s idelalisibom
Makrolidové antibiotiká		
klaritromycín, telitromycín	↑ sérové koncentrácie	U pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s ľahkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] 60 – 90 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky klaritromycínu. U pacientov s CrCl < 90 ml/min sa odporúča klinické sledovanie. U pacientov s CrCl < 60 ml/min sa má zvážiť použitie alternatívnych antibakteriálnych liekov. V prípade telitromycínu sa odporúča klinické sledovanie.
ANTIPSYCHOTIKÁ/NEUROLEPTIKÁ		
kvetiapín, pimozid	↑ sérové koncentrácie	Idelalisib sa nemá podávať súbežne s kvetiapiénom ani pimozidom. Môže sa zvážiť použitie alternatívnych liekov, ako napríklad olanzapín.
ANTAGONISTY ENDOTELÍNOVÝCH RECEPTOROV		
bosentan	↑ sérové koncentrácie	Má sa postupovať opatrne a u pacientov sa má dôkladne sledovať toxicita súvisiaca s bosentanom.
ERGOTAMÍNOVÉ ALKALOIDY		
ergotamín, dihydroergotamín	↑ sérové koncentrácie	Idelalisib sa nemá podávať súbežne s ergotamínom ani dihydroergotamínom.
LÁTKY OVPLYVŇUJÚCE GASTROINTESTINÁLNU MOTILITU		
cisaprid	↑ sérové koncentrácie	Idelalisib sa nemá podávať súbežne s cisapridom.
GLUKOKORTIKOIDY		
inhalované/nazálne kortikosteroidy: budezonid, flutikazón	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa klinické sledovanie.
perorálny budezonid	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa klinické sledovanie zvýšených prejavov/príznakov účinkov kortikosteroidov.
INHIBÍTORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
lovastatín, simvastatín	↑ sérové koncentrácie	Idelalisib sa nemá podávať súbežne s lovastatínom ani simvastatínom.
atorvastatín	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa klinické sledovanie a môže sa zvážiť nižšia počiatočná dávka atorvastatínu. Prípadne sa môže zvážiť prechod na pravastatín, rosuvastatín alebo pitavastatín.
IMUNOSUPRESÍVA		
ciklosporín, sirolimus, takrolimus	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa terapeutické sledovanie.

Liek	Očakávaný účinok idelalisibu na hladiny lieku	Klinické odporúčanie pre súbežné podávanie s idelalisibom
INHALOVANÝ BETA-AGONISTA		
salmeterol	↑ sérové koncentrácie	Súbežné podávanie salmeterolu a idelalisibu sa neodporúča. Táto kombinácia môže spôsobiť zvýšené riziko kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov súvisiacich so salmeterolom vrátane predĺženia intervalu QT, palpitácií a sínusovej tachykardie.
INHIBÍTORE FOSFODIESTERÁZY		
sildenafil	↑ sérové koncentrácie	Na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie: Idelalisib sa nemá podávať súbežne so sildenafilom.
tadalafil	↑ sérové koncentrácie	Pri súbežnom podávaní tadalafilu s idelalisibom treba postupovať opatrne vrátane zváženia zníženia dávky. Na erektilnú dysfunkciu:
sildenafil, tadalafil	↑ sérové koncentrácie	Pri predpisovaní sildenafilu alebo tadalafilu s idelalisibom sa musí postupovať obzvlášť opatrne a môže sa zväžiť zníženie dávky, pričom sa majú pozorne sledovať nežiaduce účinky.
SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ		
midazolam (perorálny), triazolam	↑ sérové koncentrácie	Idelalisib sa nemá podávať súbežne s midazolamom (perorálne) ani triazolamom.
buspirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ sérové koncentrácie	Odporúča sa sledovanie hladín sedatív/hypnotík a môže sa zväžiť zníženie dávky.

Substráty CYP2C8

Idelalisib *in vitro* inhiboval aj indukoval CYP2C8, nie je však známe, či je to spojené s účinkom na substráty CYP2C8 *in vivo*. Ak sa Zydelig používa spolu s liekmi s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú substrátmi CYP2C8 (paklitaxel), odporúča sa postupovať opatrne.

Substráty indukovateľných enzýmov (napr. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 a UGT)

Idelalisib indukoval *in vitro* viacero enzýmov a predstavoval riziko zníženej expozície, a tým aj zníženej účinnosti substrátov indukovateľných enzýmov, ako sú CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 a UGT. Ak sa Zydelig používa spolu s liekmi s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov (warfarín, fenytoín, S-mefenytoín), odporúča sa postupovať opatrne.

Substráty BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a P-gp

Súbežné podávanie viacnásobných dávok idelalisibu 150 mg dvakrát denne zdravým osobám malo za následok porovnateľné expozície rosuvastatínu (AUC 90 % IS: 87, 121) a digoxínu (AUC 90 % IS: 98, 111), čo naznačuje, že idelalisib nespôsobuje žiadnu klinicky významnú inhibíciu BCRP, OATP1B1/1B3 ani systémového P-gp. Nedá sa vylúčiť riziko inhibície P-gp v gastrointestinálnom

trakte, ktoré by mohlo spôsobiť zvýšenú expozíciu citlivým substrátom črevného P-gp, ako je dabigatranetexilát.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Na základe zistení u zvierat môže idelalisib spôsobiť poškodenie plodu. Ženy sa majú počas užívania Zydeligu a po dobu až 1 mesiaca po skončení liečby vyhnúť otehotneniu. Ženy vo fertilnom veku musia preto počas užívania Zydeligu a po dobu 1 mesiaca po ukončení liečby používať vysoko účinnú antikoncepciu. V súčasnosti nie je známe, či idelalisib znižuje účinnosť hormonálnej antikoncepcie, a preto ženy používajúce hormonálnu antikoncepciu musia používať aj bariérovú metódu ako druhú formu antikoncepcie.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití idelalisibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Zydelig sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Laktácia

Nie je známe, či sa idelalisib a jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Laktácia má byť počas liečby Zydeligom ukončená.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku idelalisibu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali potenciál škodlivých účinkov idelalisibu na fertilitu a fetálny vývoj (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zydelig nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Vyhodnotenie nežiaducich reakcií je založené na dvoch štúdiách fázy 3 (štúdia 312-0116 a štúdia 312-0119) a šiestich štúdiách fázy 1 a 2. Štúdia 312-0116 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia, v ktorej sa 110 jedincom s predtým liečenou CLL podávala kombinácia idelalisibu a rituximabu. Okrem toho sa 86 pacientom z tejto štúdie, ktorí boli randomizovaní na podávanie kombinácie placebo a rituximabu, ďalej podával idelalisib ako samostatné liečivo v predĺžení štúdie (štúdia 312-0117). Štúdia 312-0119 bola randomizovaná, kontrolovanou, nezaslepenou štúdiou, v ktorej sa 173 pacientom s predtým liečenou CLL podávala kombinácia idelalisibu a ofatumumabu. Štúdie fázy 1 a 2 vyhodnocovali bezpečnosť idelalisibu celkovo u 535 pacientov s hematologickými malignitami vrátane 399 pacientov, ktorí dostávali idelalisib (v akejkolvek dávke) ako samostatný liek, a 136 pacientov, ktorí dostávali idelalisib v kombinácii s anti-CD20 monoklonálnou protilátkou (rituximabom alebo ofatumumabom).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na liek hlásené pre idelalisib podávaný samostatne alebo v kombinácii s anti-CD20 monoklonálnymi protilátkami (rituximabom alebo ofatumumabom) sú uvedené v tabuľke 2. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencií. Frekvencie sú

definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie na liek hlásené v klinických štúdiách u pacientov s hematologickými malignitami dostávajúcich idelalisib

Reakcia	Všetky stupne	Stupeň ≥ 3
<i>Infekcie a nákazy</i>		
Infekcie (vrátane pneumónie spôsobenej <i>Pneumocystis jirovecii</i> a CMV)*	veľmi časté	veľmi časté
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		
Neutropénia	veľmi časté	veľmi časté
Lymfocytóza**	veľmi časté	časté
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		
Pneumonitída	časté	časté
Organizujúca sa pneumónia	menej časté	menej časté
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		
Hnačka/kolitída	veľmi časté	veľmi časté
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		
Zvýšené hladiny transamináz	veľmi časté	veľmi časté
Hepatocelulárne poškodenie	časté	časté
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		
Vyrážka***	veľmi časté	časté
Stevensov-Johnsonov syndróm/ toxická epidermálna nekrolýza	zriedkavé	zriedkavé
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		
Pyrexia	veľmi časté	časté
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		
Zvýšené hladiny triglyceridov	veľmi časté	časté

* Zahŕňa oportúnne infekcie, ako aj bakteriálne a vírusové infekcie, ako je pneumónia, bronchitída a sepsa.

** Lymfocytóza indukovaná idelalisibom sa nemá považovať za progresívne ochorenie, pokiaľ nie sú prítomné iné klinické nálezy (pozri časť 5.1).

*** Zahŕňa nasledujúce preferované pojmy: exfoliatívna dermatitída, vyrážka, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka, svrbivá vyrážka, porucha kože a exfoliatívna vyrážka.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie (pozri časť 4.4)

Celkové vyššie frekvencie infekcií vrátane infekcií 3. a 4. stupňa sa v klinických štúdiách idelalisibu pozorovali v skupinách s idelalisibom v porovnaní s kontrolnými skupinami. Najčastejšie pozorované boli infekcie dýchacej sústavy a septické príhody. V mnohých prípadoch nebol patogén zistený; medzi zistenými však boli konvenčné aj oportúnne patogény vrátane PJP a CMV. Takmer všetky infekcie PJP, vrátane smrteľných prípadov, sa vykytli v neprítomnosti profylaxie PJP. Vyskytli sa prípady PJP po ukončení liečby idelalisibom.

Vyrážka

Vyrážka bola všeobecne mierna až stredne závažná a mala za následok ukončenie liečby u 1,7 % pacientov. V štúdiách 312-0116/0117 a 312-0119 sa vyrážka (hlásená ako exfoliatívna dermatitída, vyrážka, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka, svrbivá vyrážka a porucha kože) vyskytovala u 28,3 % pacientov, ktorí dostávali idelalisib a anti-CD20 monoklonálnu protilátku (rituximab alebo ofatumumab), a u 7,7 % pacientov, ktorí dostávali iba anti-CD20 monoklonálnu protilátku (rituximab alebo ofatumumab). Z nich malo 4,9 % pacientov, ktorí dostávali idelalisib a anti-CD20 monoklonálnu protilátku (rituximab alebo ofatumumab), a 1,0 %, ktorí dostávali iba anti-CD20 monoklonálnu protilátku

(rituximab alebo ofatumumab), vyrážku 3. stupňa a u žiadneho pacienta sa nevyskytol nežiaduci účinok 4. stupňa. Vyrážka obvykle po liečbe (napr. lokálnymi a/alebo perorálnymi steroidmi, difenhydramínom) a v závažných prípadoch po prerušení podávania lieku ustúpila (pozri časť 5.3, fototoxicita).

Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.4)

Pri súbežnom podávaní idelalisibu s inými liekmi súvisiacimi s týmito syndrómami (bendamustín, rituximab, alopurinol a amoxicilín) sa zriedkavo vyskytli prípady SJS a TEN. SJS alebo TEN sa vyskytli do jedného mesiaca od podania takejto kombinácie liekov a viedli k smrteľným následkom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa musia u pacienta sledovať príznaky toxicity (pozri časť 4.8). Liečba predávkovania Zydeligom zahŕňa všeobecné podporné opatrenia vrátane sledovania životných funkcií, ako aj pozorovanie klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: **L01XX47**

Mechanizmus účinku

Idelalisib inhibuje fosfatidylinozitol 3-kinázu p110 δ (PI3K δ), ktorá je hyperaktívna pri malignitách B-buniek a je centrálne dôležitá pre viacero signálnych dráh, ktoré riadia proliferáciu, prežívanie, udomácnenie („*homing*“) a retenciu malígnych buniek v lymfoidných tkanivách a kostnej dreni. Idelalisib je selektívny inhibítor väzby adenosín-5'-trifosfátu (ATP) na katalytickú doménu PI3K δ a spôsobuje inhibíciu fosforylácie fosfatidylinozitolu, ktorý je kľúčovým lipidovým druhým prenášačom signálov („*second messenger*“), a prevenciu fosforylácie Akt (proteínkináza B).

Idelalisib indukuje apoptózu a inhibuje proliferáciu v bunkových líniiach malígnych B-buniek a v primárnych nádorových bunkách. Prostredníctvom inhibície signalizácie chemokínovými receptormi CXCR4 a CXCR5 indukovanvej chemokínmi CXCL12 resp. CXCL13 inhibuje idelalisib udomácnenie („*homing*“) a retenciu malígnych B-buniek v nádorovom mikroprostredí vrátane lymfoidných tkanív a kostnej drene.

Klinické štúdie nepriniesli žiadne mechanistické vysvetlenie vzniku rezistencie voči liečbe idelalisibom. Ďalšie skúmanie tejto problematiky v súčasných štúdiách zameraných na malignity B-buniek sa neplánuje.

Farmakodynamické účinky

Elektrokardiograf

Účinok idelalisibu (150 mg a 400 mg) na interval QT/QTc sa vyhodnocoval v placebom a účinnou látkou (moxifloxacín 400 mg) kontrolovanej skríženej štúdiu u 40 zdravých osôb. Pri dávke 2,7-násobne prevyšujúcej maximálnu odporúčanú dávku idelalisibu nespôsobil predĺženie intervalu QT/QTc (t. j. < 10 ms).

Lymfocytóza

Po začatí podávania idelalisibu sa pozorovalo dočasné zvýšenie počtu lymfocytov (t. j. ≥ 50 % zvýšenie oproti východiskovej hodnote a nad absolútny počet lymfocytov 5 000/ μ l). Dochádza k tomu približne u dvoch tretín pacientov s CLL liečených monoterapiou idelalisibom a jednej štvrtiny pacientov s CLL liečených idelalisibom v kombinácii s iným liečivom (resp. inými liečivami). K nástupu izolovanej lymfocytózy obvykle dochádza počas prvých 2 týždňov liečby idelalisibom a často je spojená so znížením lymfadenopatie. Táto pozorovaná lymfocytóza je farmakodynamickým účinkom a nemá sa považovať za progresívne ochorenie, pokiaľ nie sú prítomné iné klinické nálezy.

Klinická účinnosť pri chronickej lymfatickej leukémii

Idelalisib v kombinácii s rituximabom

Štúdia 312-0116 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3 u 220 pacientov s predtým liečenou CLL, ktorí vyžadovali liečbu, ale nepovažovali sa za vhodných kandidátov na cytotoxickú chemoterapiu. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na 8 cyklov liečby rituximabom (prvý cyklus v dávke 375 mg/m² plochy povrchu tela [*Body Surface Area*, BSA], nasledujúce cykly v dávke 500 mg/m² BSA) v kombinácii buď s perorálne podávaným placebom dvakrát denne alebo s idelalisibom 150 mg užívaným dvakrát denne, až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Medián veku bol 71 rokov (rozsah: 47 až 92), pričom 78,2 % pacientov malo nad 65 rokov, 65,5 % bolo mužov a 90,0 % bolo belochov, 64,1 % malo ochorenie vo fáze III alebo IV podľa Raia a 55,9 % malo ochorenie vo fáze C podľa Bineta. Väčšina pacientov mala nežiaduce cytogenetické prognostické faktory: 43,2 % malo chromozomálnu deléciu 17p a/alebo mutáciu nádorového proteínu 53 (*Tumour Protein 53*, *TP53*) a 83,6 % malo nezmutované gény pre variabilnú časť ťažkého reťazca imunoglobulínu (*Immunoglobulin Heavy Chain Variable region*, *IGHV*). Medián času od diagnostikovania CLL po randomizáciu bol 8,5 roka. Medián skóre na stupnici celkového hodnotenia chorobnosti (*Cumulative Illness Rating Scale*, *CIRS*) u pacientov bol 8. Medián počtu predchádzajúcich terapií bol 3,0. Takmer všetci (95,9 %) pacienti predtým dostávali anti-CD20 monoklonálne protilátky. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia (*Progression Free Survival*, *PFS*). Výsledky skúmania účinnosti sú zhrnuté v tabuľkách 3 a 4. Kaplanova-Meierova krivka pre PFS je uvedená na obrázku 1.

V porovnaní s kombináciou rituximabu a placeba viedla liečba kombináciou idelalisibu a rituximabu k štatisticky a klinicky významným zlepšeniam telesného, sociálneho a funkčného stavu, ako aj hodnôt podstupníc špecifických pre leukémiu podľa dotazníkov funkčného hodnotenia liečby rakoviny: leukémie (*Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*, *FACT-LEU*) a štatisticky a klinicky významným zlepšeniam stavov úzkosti, depresie a obvyklých aktivít meraných pomocou dotazníka *EuroQoL Five-Dimensions* (EQ-5D).

Tabuľka 3: Výsledky skúmania účinnosti zo štúdie 312-0116

	Idelalisib + R n = 110	Placebo + R n = 110
PFS Medián (mesiace) (95 % IS)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
Pomer rizík (95 % IS)	0,15 (0,09; 0,24)	
Hodnota p	< 0,0001	
ORR* n (%) (95 % IS)	92 (83,6 %) (75,4; 90,0)	17 (15,5 %) (9,3; 23,6)
Pomer šancí (95 % IS)	27,76 (13,40; 57,49)	
Hodnota p	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95 % IS)	102/106 (96,2 %) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7 %) (2,7; 13,4)
Pomer šancí (95 % IS)	225,83 (65,56; 777,94)	
Hodnota p	< 0,0001	
OS[^] Medián (mesiace) (95 % IS)	NR (NR; NR)	20,8 (14,8; NR)
Pomer rizík (95 % IS)	0,34 (0,19; 0,60)	
Hodnota p	0,0001	

IS: interval spoľahlivosti, R: rituximab, n: počet pacientov reagujúcich na liečbu, N: počet pacientov na skupinu, NR: nedosiahnuté. Analýzy PFS, celkovej miery odpovede (*Overall Response Rate*, ORR) a miery odpovede na liečbu týkajúcu sa lymfatických uzlín (*Lymph Node Response Rate*, LNR) boli založené na vyhodnotení nezávislou revíznou komisiou (*Independent Review Committee*, IRC).

* Hodnota ORR definovaná ako podiel pacientov, ktorí dosiahli úplnú odpoveď na liečbu (*Complete Response*, CR) alebo čiastočnú odpoveď na liečbu (*Partial Response*, PR) zakladajúca sa na kritériách odpovede na liečbu stanovených sieťou *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (2013) a podľa Chesona (2012).

** Hodnota LNR definovaná ako podiel pacientov, ktorí dosiahli ≥ 50 % pokles súčtu súčinov najväčších kolmých priemerov indexových lézií. Do tejto analýzy boli zahrnutí iba pacienti s dostupným východiskovým hodnotením $a \geq 1$ platným hodnotením po začatí liečby.

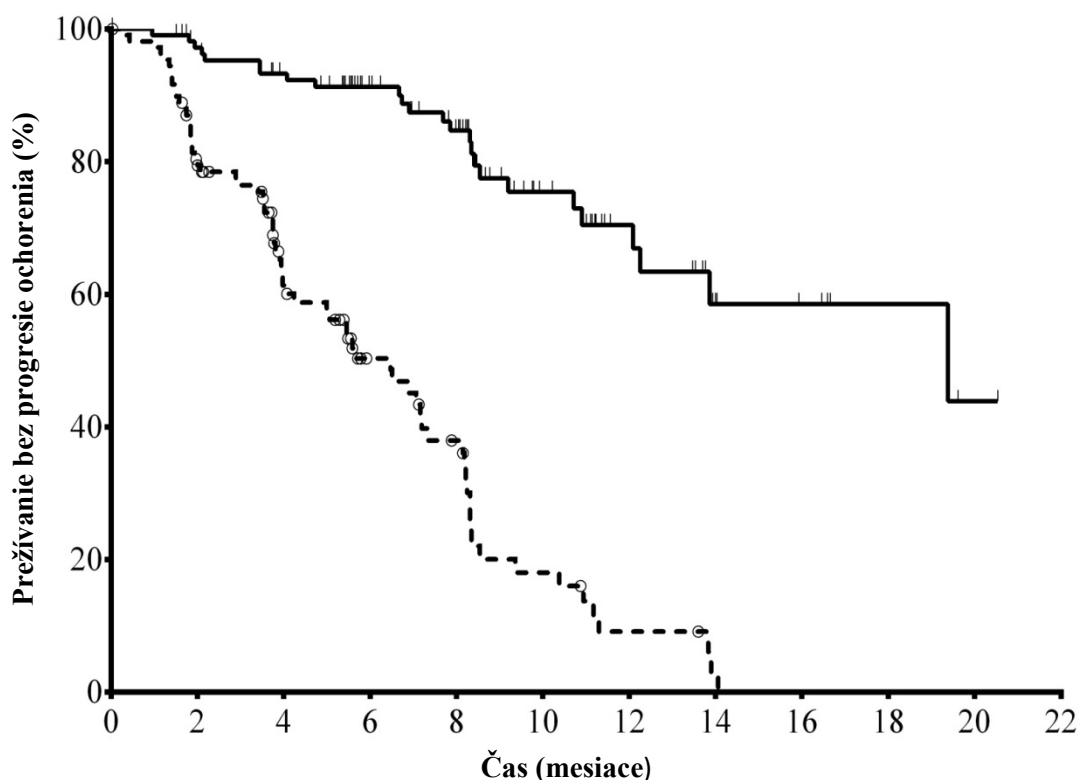
[^] Analýza celkového prežívania (*Overall Survival*, OS) zahŕňa údaje od pacientov, ktorí dostávali placebo a R v štúdiu 312-0116 a následne dostávali idelalisib v rozširujúcej štúdiu, na základe analýzy podľa liečebného zámeru (*intent-to-treat*).

Tabuľka 4: Súhrn hodnôt PFS a mier odpovedí na liečbu vo vopred špecifikovaných podskupinách zo štúdie 312-0116

	Idelalisib + R n = 46	Placebo + R n = 49
Delécia 17p/mutácia TP53		
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Pomer rizík (95 % IS)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95 % IS)	84,8 % (71,1; 93,7)	12,2 % (4,6; 24,8)
Nezmutovaný IGHV	n = 91	n = 93
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Pomer rizík (95 % IS)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95 % IS)	82,4 % (73,0; 89,6)	15,1 % (8,5; 24,0)
Vek ≥ 65 rokov	n = 89	n = 83
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Pomer rizík (95 % IS)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95 % IS)	84,3 % (75,0; 91,1)	16,9 % (9,5; 26,7)

IS: interval spoľahlivosti, R: rituximab, N: počet pacientov na skupinu, NR: nedosiahnuté

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka PFS zo štúdie 312-0116 (populácia s liečebným zámerom)



N s ohrozením (udalosti)

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)

Neprerušovaná čiara: idelalisib + R (n = 110), prerušovaná čiara: placebo + R (n = 110)

R: rituximab, n: počet pacientov na skupinu

Analýza PFS bola založená na vyhodnotení nezávislou revíznou komisiou (*Independent Review Committee*, IRC). V prípade pacientov v skupine s placebom + R zahŕňa súhrn údajov až do podania prvej dávky idelalisibu v rozširujúcej štúdií.

Do štúdie 101-08/99 bolo zaradených 64 pacientov s predtým neliečenou CLL, vrátane 5 pacientov s lymfómom z malých lymfocytov (*Small Lymphocytic Lymphoma*, SLL). Pacienti dostávali idelalisib 150 mg dvakrát denne a rituximab 375 mg/m² BSA týždenne s podaním celkovo 8 dávok. Hodnota ORR bola 96,9 %, pričom 12 pacientov dosiahlo CR (18,8 %) a 50 pacientov dosiahlo PR (78,1 %), vrátane 3 CR a 6 PR u pacientov s deléciou 17p a/alebo mutáciou *TP53* a 2 CR a 34 PR u pacientov s nezmutovaným *IGHV*. Medián trvania odpovede na liečbu (*Duration of Response*, DOR) nebol dosiahnutý.

Idelalisib v kombinácii s ofatumumabom

Štúdia 312-0119 bola randomizovanou, nezaslepenou, multicentrickou štúdiou fázy 3 s paralelnými skupinami s 261 pacientmi s predtým liečenou CLL, ktorí mali merateľnú lymfadenopatiu, vyžadovali si liečbu a došlo u nich k progresii CLL < 24 mesiacov po dokončení poslednej predchádzajúcej liečby. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na podávanie idelalisibu 150 mg dvakrát denne a 12 infúzií ofatumumabu počas 24 týždňov, alebo samotných 12 infúzií ofatumumabu počas 24 týždňov. Prvá infúzia ofatumumabu sa podávala v dávke 300 mg a ďalej sa pokračovalo s dávkou buď 1 000 mg v skupine s kombináciou idelalisibu a ofatumumabu, alebo s dávkou 2 000 mg v skupine so samotným ofatumumabom, pričom sa najprv podalo celkovo 7 dávok s týždenným intervalom podávania a potom sa podali celkovo 4 dávky so 4-týždenným intervalom podávania. Idelalisib sa užíval až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity.

Medián veku bol 68 rokov (rozsah: 61 až 74), pričom 64,0 % pacientov malo nad 65 rokov, 71,3 % bolo mužov a 84,3 % bolo belochov, 63,6 % malo ochorenie v štádiu III alebo IV podľa Raia a 58,2 % malo ochorenie v štádiu C podľa Bineta. Väčšina pacientov mala nežiaduce cytogenetické prognostické faktory: 39,5 % malo chromozomálnu deléciu 17p a/alebo mutáciu *TP53* a 78,5 % malo nezmutované gény pre *IGHV*. Medián času od diagnostikovania bol 7,7 roka. Medián skóre CIRS u pacientov bol 4. Medián počtu predchádzajúcich terapií bol 3,0. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo PFS. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľkách 5 a 6. Kaplanova-Meierova krivka pre PFS je uvedená na obrázku 2.

Tabuľka 5: Výsledky skúmania účinnosti zo štúdie 312-0119

		Idelalisib + O n = 174	Ofatumumab n = 87
PFS	Medián (mesiace) (95 % IS)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
	Pomer rizík (95 % IS)	0,27 (0,19; 0,39)	
	Hodnota p	< 0,0001	
ORR*	n (%) (95 % IS)	131 (75,3 %) (68,2; 81,5)	16 (18,4 %) (10,9; 28,1)
	Pomer šancí (95 % IS)	15,94 (7,8; 32,58)	
	Hodnota p	< 0,0001	
LNR**	n/N (%) (95 % IS)	153/164 (93,3 %) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9 %) (1,4; 12,2)
	Pomer šancí (95 % IS)	486,96 (97,91; 2 424,85)	
	Hodnota p	< 0,0001	
OS	Medián (mesiace) (95 % IS)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,9; NR)
	Pomer rizík (95 % IS)	0,74 (0,44; 1,25)	
	Hodnota p	0,27	

IS: interval spoľahlivosti, O: ofatumumab, n: počet pacientov reagujúcich na liečbu, n: počet pacientov na skupinu, NR: nedosiahnuté. Analýzy PFS, celkovej miery odpovede (*Overall Response Rate*, ORR) a miery odpovede na liečbu týkajúcu sa lymfatických uzlín (*Lymph Node Response Rate*, LNR) boli založené na vyhodnotení nezávislou revíznou komisiou (*Independent Review Committee*, IRC).

* Hodnota ORR je definovaná ako podiel pacientov, ktorí dosiahli úplnú odpoveď na liečbu (*Complete Response*, CR) alebo čiastočnú odpoveď na liečbu (*Partial Response*, PR) a udržali si odpoveď na liečbu po dobu najmenej 8 týždňov.

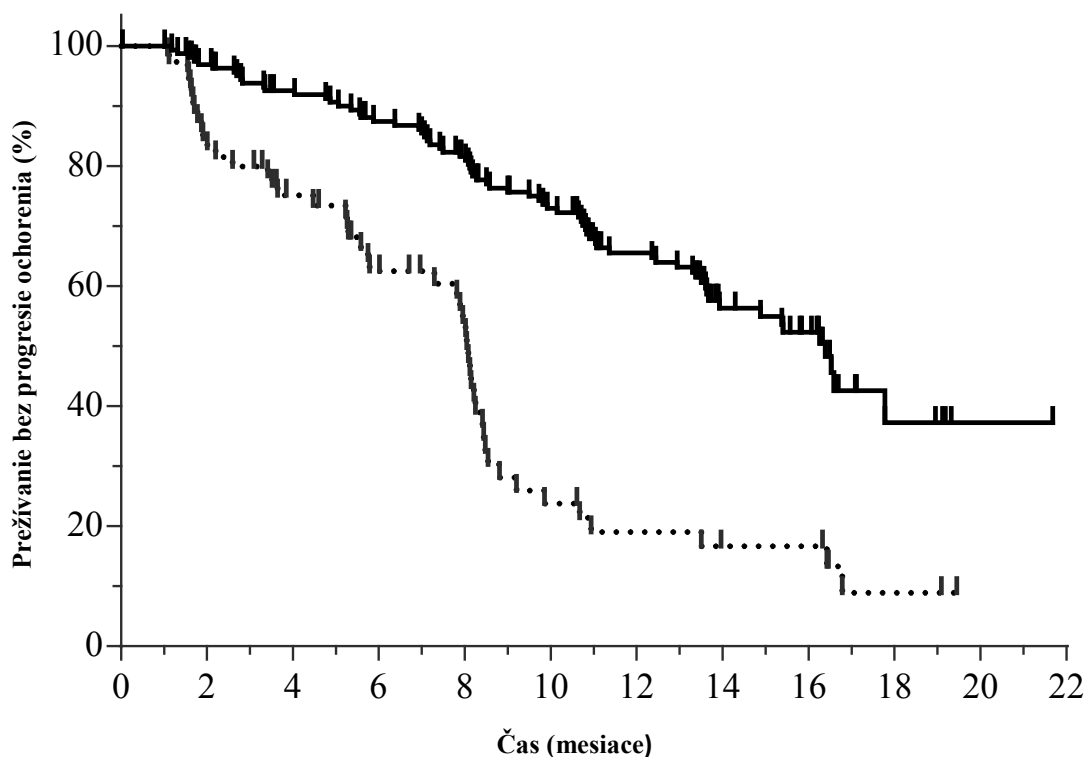
** Hodnota LNR je definovaná ako podiel pacientov, ktorí dosiahli ≥ 50 % pokles súčtu súčinov najväčších kolmých priemerov indexových lézií. Do tejto analýzy boli zahrnutí iba pacienti s dostupným východiskovým hodnotením a ≥ 1 platným hodnotením po začatí liečby.

Tabuľka 6: Súhrn hodnôt PFS a mier odpovedí na liečbu vo vopred špecifikovaných podskupinách zo štúdie 312-0119

	Idelalisib + O n = 70	Ofatumumab n = 33
Delécia 17p/mutácia TP53		
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Pomer rizík (95 % IS)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95 % IS)	72,9 % (60,9; 82,8)	15,2 % (5,1; 31,9)
Nezmutovaný IGHV	n = 137	n = 68
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Pomer rizík (95 % IS)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95 % IS)	74,5 % (66,3; 81,5)	13,2 % (6,2; 23,6)
Vek ≥ 65 rokov	n = 107	n = 60
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Pomer rizík (95 % IS)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95 % IS)	72,0 % (62,5; 80,2)	18,3 % (9,5; 30,4)

IS: interval spoľahlivosti, O: ofatumumab, N: počet pacientov na skupinu

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka PFS zo štúdie 312-0119 (populácia s liečebným zámerom)



N s ohrozením (udalosti)

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)

Neprerušovaná čiara: idelalisib + O (n = 174), prerušovaná čiara: ofatumumab (n = 87)

O: ofatumumab, n: počet pacientov na skupinu

Klinická účinnosť pri folikulárnom lymfóme

Bezpečnosť a účinnosť idelalisibu sa vyhodnocovali v jednoskupinovej, multicentrickej klinickej štúdií (štúdia 101-09) vykonávanej u 125 pacientov s indolentným non-Hodgkinovým lymfómom B-buniek (iNHL vrátane: FL, n = 72; SLL, n = 28; lymfoplazmocytového lymfómu/Waldenströmovej makroglobulinémie [LPL/WM], n = 10 a lymfómu marginálnej zóny [*Marginal Zone Lymphoma*, MZL], n = 15). Všetci pacienti boli rezistentní voči liečbe rituximabom a 124 zo 125 pacientov bolo rezistentných voči liečbe najmenej jednou alkylačnou látkou. 112 pacientov (89,6 %) bolo rezistentných voči poslednému režimu liečby pred zaradením do štúdie.

Zo 125 zaradených pacientov bolo 80 (64 %) mužov, medián veku bol 64 rokov (rozsah: 33 až 87) a 110 (89 %) bolo belochov. Pacienti dostávali 150 mg idelalisibu perorálne dvakrát denne, až do preukázania progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola hodnota ORR definovaná ako podiel pacientov, ktorí dosiahli CR alebo PR (na základe revidovaných kritérií odpovede na liečbu malígneho lymfómu [Cheson]), a v prípade pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou ako podiel pacientov s nízkou odpoveďou na liečbu (*Minor Response*, MR) (na základe hodnotenia odpovede na liečbu pri Waldenströmovej makroglobulinémii [Owen]). Hodnota DOR bola sekundárnym cieľovým ukazovateľom a bola definovaná ako čas od prvej zaznamenatej odpovede na liečbu (CR, PR alebo MR) do prvého zaznamenania progresie ochorenia alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Súhrn informácií o odpovediach na liečbu u pacientov s FL liečených idelalisibom (hodnotenie IRC)

Charakteristika	Pacienti v štúdiu n (%)
ORR (folikulárny lymfóm)* 95 % IS	39 (54,2) 42,0 – 66,0
ORR (všetci pacienti)* 95 % IS	71 (56,8) 47,6 – 65,6
Kategória odpovede (folikulárny lymfóm)* CR PR	6 (8,3) 33 (45,8)

IS: interval spoľahlivosti, n: počet pacientov reagujúcich na liečbu

* Odpoveď na liečbu stanovená nezávislou revíznou komisiou (*Independent Review Committee*, IRC), pričom ORR = úplná odpoveď na liečbu (CR) + čiastočná odpoveď na liečbu (PR).

Medián hodnoty DOR pre všetkých pacientov bol 12,5 mesiaca (12,5 mesiaca pre pacientov s SLL, a pre pacientov s FL, LPL/WM a MZL nebola táto hodnota dosiahnutá). Spomedzi 122 pacientov s merateľnými lymfatickými uzlinami na začiatku liečby a po začatí liečby dosiahlo 67 pacientov (54,9 %) pokles súčtu súčinov priemerov indexových lézií o ≥ 50 % oproti počiatkovej hodnote. Z pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu, malo 10 (8,0 %) progresívne ochorenie ako najlepšiu odpoveď na liečbu a 2 (1,6 %) neboli vyhodnotiteľní. Medián OS vrátane dlhodobého sledovania u všetkých 125 pacientov bol 20,3 mesiaca.

Pediatická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s idelalisibom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie pri liečbe zrelých B-bunkových novotvarov (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky idelalisibu sa pozorovali maximálne plazmatické koncentrácie 2 až 4 hodiny po podaní dávky v sýtom stave a po 0,5 až 1,5 hodine v stave nalačno.

Po podávaní 150 mg idelalisibu dvakrát denne boli priemerné hodnoty (rozsah) C_{max} a AUC v ustálenom stave 1 953 (272; 3 905) ng/ml a 10 439 (2 349; 29 315) ng•h/ml pre idelalisib a 4 039 (669; 10 897) ng/ml a 39 744 (6 002; 119 770) ng•h/ml pre GS-563117, v uvedenom poradí. Plazmatické expozície (C_{max} a AUC) idelalisibu sú približne úmerné dávke v rozmedzí 50 mg až 100 mg a menej než úmerné dávke nad 100 mg.

Účinky jedla

V porovnaní so stavom nalačno nemalo podanie predbežnej liekovej formy kapsule idelalisibu s jedlom s vysokým obsahom tukov za následok žiadnu zmenu hodnoty C_{max} a spôsobilo zvýšenie priemernej hodnoty AUC_{inf} o 36 %. Idelalisib sa môže podávať bez ohľadu na jedlo.

Distribúcia

Idelalisib sa pri klinicky pozorovaných koncentráciách viaže z 93 až 94 % na ľudské plazmatické proteíny. Priemerný pomer koncentrácií v krvi k plazme bol približne 0,5. Zdanlivý objem distribúcie pre idelalisib (priemerná hodnota) bol približne 96 l.

Biotransformácia

Idelalisib sa metabolizuje hlavne prostredníctvom aldehydoxidázy a v menšom rozsahu prostredníctvom enzýmov CYP3A a UGT1A4. Primárny a jediný metabolit v obeh, GS-563117, nie je aktívny ku PI3Kδ.

Eliminácia

Terminálny polčas eliminácie idelalisibu bol po perorálnom podávaní idelalisibu 150 mg dvakrát denne 8,2 hodiny (rozah: 1,9; 37,2) a zdanlivý klírens idelalisibu bol 14,9 (rozah: 5,1; 63,8) l/h. Po jednorazovom perorálnom podaní 150 mg idelalisibu označeného [¹⁴C] sa približne 78 % vylúčilo stolicou a 15 % sa vylúčilo močom. Nezmenený idelalisib tvoril 23 % z celkovej rádioaktivity vylúčenej močom počas 48 hodín a 12 % z celkovej rádioaktivity vylúčenej stolicou počas 144 hodín.

Údaje o interakciách *in vitro*

In vitro údaje ukázali, že idelalisib nie je inhibítorom metabolických enzýmov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A alebo UGT1A1, ani transportérov OAT1, OAT3 a OCT2.

GS-563117 nie je inhibítorom metabolických enzýmov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo UGT1A1, ani transportérov P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 alebo OCT2.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie a etnikum

Populačné farmakokinetické analýzy nenaznačili žiadny klinicky významný vplyv pohlavia a etnickej príslušnosti na expozície idelalisibu ani GS-563117.

Starší pacienti

Populačné farmakokinetické analýzy porovnávajúce starších pacientov (vo veku 65 rokov a starších) s mladšími pacientmi nenaznačili žiadny klinicky významný vplyv veku na expozície idelalisibu ani GS-563117.

Porucha funkcie obličiek

U zdravých osôb a osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl 15 až 29 ml/min) bola vykonaná štúdia farmakokinetických vlastností a bezpečnosti idelalisibu. Po jednorazovej 150 mg dávke sa u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými osobami nepozorovali žiadne klinicky významné zmeny expozícií idelalisibu ani GS-563117.

Porucha funkcie pečene

U zdravých osôb a osôb so stredne ťažkou (Child-Pugh triedy B) alebo ťažkou (Child-Pugh triedy C) poruchou funkcie pečene bola vykonaná štúdia farmakokinetických vlastností a bezpečnosti idelalisibu. Po jednorazovej 150 mg dávke bola hodnota AUC idelalisibu (celková, t. j. naviazaného a nenaviazaného idelalisibu) o ~60 % vyššia u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zodpovedajúcimi referenčnými pacientmi. Hodnota AUC idelalisibu (nenaviazaného), po zohľadnení rozdielov v proteínovej väzbe, bola o ~80 % (1,8-násobne) vyššia pri strednom poškodení a o ~152 % (2,5-násobne) vyššia pri ťažkom poškodení v porovnaní so zodpovedajúcimi referenčnými pacientmi.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti idelalisibu u pediatrických pacientov neboli stanovené (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podávaní

Idelalisib vyvolával úbytok lymfoidných buniek sleziny, týmusu, lymfatických uzlín a lymfoidných tkanív čriev. Vo všeobecnosti boli oblasti závislé od B-lymfocytov zasiahnuté viac než oblasti závislé od T-lymfocytov. U potkanov má idelalisib potenciál inhibovať protilátkové odpovede závislé od T-buniek. Idelalisib však neinhiboval normálnu imunitnú odpoveď hostiteľa voči *Staphylococcus aureus* a nezvyšoval myelosupresívny účinok cyklofosfamidu. Idelalisib sa nepovažuje za rozsiahlo imunosupresívne aktívny.

Idelalisib vyvolával zápalové zmeny u potkanov aj psov. V štúdiách trvajúcich až 4 týždne vykonávaných u potkanov a psov sa pri 7- a 5-násobku ľudskej expozície na základe hodnoty AUC

pozorovala nekróza pečene. Zvýšenia sérových hladín transamináz korelovali s nekrózou pečene u psov, u potkanov sa však nepozorovali. U potkanov ani psov sa v štúdiách trvajúcich 13 týždňov a dlhšie nepozorovali žiadne poškodenia pečene ani chronické zvýšenia hladín transamináz.

Genotoxicita

Idelalisib nespôsoval mutácie v teste mikrobiálnej mutagenézy (Amesov test), nebol klastogénny v teste chromozómových aberácií *in vitro* použitím lymfocytov z ľudskej periférnej krvi a nebol genotoxický v *in vivo* štúdií potkaních mikrojadier.

Karcinogenita

Karcinogénny potenciál idelalisibu sa vyhodnocoval v 26-týždňovej štúdií na transgénnych myšiach RasH2 a v 2-ročnej štúdií na potkanoch. Idelalisib nemal karcinogénny účinok pri expozíciách u myši až 1,4/7,9-násobných (samci/samice) v porovnaní s expozíciou u pacientov s hematologickými malignitami, ktorým sa podávala odporúčaná dávka 150 mg dvakrát denne. Zvýšenie výskytu nádorov buniek Langerhansových ostrovčekov súvisiace s dávkou sa pozorovalo s nízkou frekvenciou u samcov potkanov pri expozíciách až 0,4-násobných v porovnaní s expozíciou u ľudí pri odporúčanej dávke. Podobné zistenie sa nepozorovalo u samíc potkanov pri 0,62-násobnej hraničnej expozícii.

Reprodukčná a vývojová toxicita

V štúdií embryofetálneho vývoja u potkanov sa pozorovali zvýšený výskyt potratov po implantácii, malformácie (chýbajúce chvostové stavce a v niektorých prípadoch tiež krížové stavce), zmeny kostry a nižšie telesné hmotnosti plodov. Malformácie sa pozorovali pri expozíciách od 12-násobku ľudskej expozície zakladajúcej sa na hodnote AUC. Účinky na embryofetálny vývoj sa neskúmali u žiadneho iného druhu.

V 2- až 13-týždňových štúdiách s opakovaným podávaním u psov a potkanov sa pozorovala degenerácia semenotvorných kanálikov v semenníkoch, avšak v štúdiách trvajúcich 26 týždňov a dlhšie sa takáto degenerácia nepozorovala. V štúdií fertility u samcov potkanov sa pozorovala znížená hmotnosť nadsemenníkov a semenníkov, nepozorovali sa však žiadne nežiaduce účinky na parametre párenia alebo fertility ani degenerácia alebo zánik spermatogenézy. Fertilita samíc potkanov nebola ovplyvnená.

Fototoxicita

Vyhodnotenie potenciálu fototoxicity v bunkovej línii BALB/c 3T3 embryonálnych myších fibroblastov bolo pre idelalisib nejednoznačné z dôvodu cytotoxicity v teste *in vitro*. Hlavný metabolit, GS-563117, môže zvyšovať fototoxicitu, ak sú bunky súčasne vystavené žiareniu UVA. Existuje potenciálne riziko, že idelalisib môže prostredníctvom svojho hlavného metabolitu GS-563117 spôsobiť u liečených pacientov fotosenzitivitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
hydroxypropylcelulóza (E463)
sodná soľ kroskarmelózy
sodná soľ karboxymetylškrobu
magnéziumstearát

Filmový obal

polyvinylalkohol (E1203)
makrogol 3350 (E1521)
oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553B)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša vyrobená z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE), uzavretá polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom obsahuje 60 filmom obalených tabliet a polyesterovú vatú.

Každá škatuľa obsahuje 1 fľašu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/938/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE
SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY
REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE
SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA
LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 8 mesiacov po registrácii. Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
<p>Žiadateľ predloží finálnu správu o rozširujúcej štúdií fázy 3 GS-US-312-0117 vyhodnocujúcej účinnosť a bezpečnosť idelalisibu (GS-1101) v kombinácii s rituximabom pre predtým liečenú CLL.</p> <p>Treba predložiť aktualizované informácie o PFS, OS a trvaní odpovede na liečbu u pacientov s deléciou 17p/mutáciou <i>TP53</i> alebo bez nich a u celej populácie.</p>	31. december 2018
<p>Žiadateľ predloží finálnu správu o štúdií fázy 2 101-09 vyhodnocujúcej účinnosť a bezpečnosť idelalisibu u pacientov s indolentným NHL B-buniek rezistentným voči liečbe rituximabom a alkylačnými látkami.</p> <p>Treba predložiť aktualizované informácie o výsledkoch skúmania bezpečnosti a účinnosti vrátane celkového prežívania a aktualizované informácie o analýzach pacientov s lymfopéniou na začiatku liečby.</p>	30. jún 2019
<p>Žiadateľ predloží finálnu správu o rozširujúcej štúdií 101-99.</p>	31. december 2018

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OZNAČENIE ŠKATULE

1. NÁZOV LIEKU

Zydelig 100 mg filmom obalené tablety
idelalisib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg idelalisibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje oranžovú žlt' FCF (E110). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/938/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zydelig 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FIAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Zydelig 100 mg filmom obalené tablety
idelalisib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg idelalisibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje oranžovú žlt' FCF (E110). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/938/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OZNAČENIE ŠKATULE

1. NÁZOV LIEKU

Zydelig 150 mg filmom obalené tablety
idelalisib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 150 mg idelalisibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/938/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zydelig 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FEAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Zydelig 150 mg filmom obalené tablety
idelalisib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 150 mg idelalisibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/938/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa
Zydelig 100 mg filmom obalené tablety

idelalisib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zydelig a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zydelig
3. Ako užívať Zydelig
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zydelig
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zydelig a na čo sa používa

Zydelig je protirakovinový liek, ktorý obsahuje liečivo idelalisib. Účinkuje tak, že blokuje účinky enzýmu podieľajúceho sa na množení a prežívaní určitých bielych krviniek nazývaných lymfocyty. Keďže tento enzým je nadmerne aktívny v určitých rakovinových bielych krvinkách, jeho blokovaním Zydelig ničí rakovinové bunky a znižuje ich počet.

Zydelig sa môže používať na liečbu dvoch rôznych druhov rakoviny:

Chronickej lymfatickej leukémie

Chronická lymfatická leukémia (CLL) je rakovinovým ochorením určitého typu bielych krviniek nazývaných B-lymfocyty. Pri tomto ochorení sa lymfocyty príliš rýchlo množia a majú príliš dlhú životnosť, čo spôsobuje, že ich v krvi koluje príliš mnoho.

Pri CLL sa liečba Zydeligom používa v kombinácii s ďalším liekom (rituximabom alebo ofatumumabom) u pacientov s určitými vysokorizikovými faktormi alebo u pacientov, ktorým sa rakovinové ochorenie znovu vrátilo po najmenej jednej predchádzajúcej liečbe.

Folikulárneho lymfómu

Folikulárny lymfóm (FL) je rakovinovým ochorením určitého typu bielych krviniek nazývaných B-lymfocyty. Pri folikulárnom lymfóme sa B-lymfocyty príliš rýchlo množia a majú príliš dlhú životnosť, čo spôsobuje, že ich je v lymfatických uzlinách príliš mnoho. Pri FL sa Zydelig používa samostatne u pacientov, na ktorých rakovinové ochorenie nezabrali dve predchádzajúce protirakovinové liečby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zydelig

Neužívajte Zydelig

- ak ste **alergický** na idelalisib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
→ Ak sa vás to týka, **obráťte sa na svojho lekára**.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Zydelig, obráťte sa na svojho lekára. Povedzte svojmu lekárovi:

- ak máte problémy s pečťou,
- ak máte akékoľvek iné zdravotné problémy alebo ochorenia (najmä infekciu alebo horúčku).

U pacientov užívajúcich Zydelig sa vyskytli závažné a smrteľné infekcie. Počas užívania Zydeligu máte užívať dodatočný liek, ktorý vám poskytne váš lekár, aby sa zabránilo určitému typu infekcie. Váš lekár u vás bude sledovať príznaky infekcie. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak počas užívania Zydeligu ochoriete (najmä v spojení s horúčkou, kašľom alebo ťažkosťami s dýchaním).

Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak spozorujete vy alebo ak na vás niekto iný spozoruje: stratu pamäti, problémy s uvažovaním, problém s chôdzou alebo stratu videnia – mohlo k tomu dôjsť v dôsledku veľmi ojedinelej, ale závažnej infekcie mozgu, ktorá môže mať za následok smrť (progresívna multifokálna leukoencefalopatia alebo PML).

Pred liečbou a počas liečby Zydeligom **budete potrebovať pravidelné vyšetrenia krvi**. Tie slúžia na kontrolu, či nemáte infekciu, na kontrolu správnej funkcie vašej pečene a na kontrolu, či máte normálny krvný obraz. Váš lekár môže v prípade potreby rozhodnúť o prerušení liečby na určitú dobu predtým, ako znova začnete liečbu s rovnakou alebo nižšou dávkou. Lekár môže rozhodnúť aj o trvalom ukončení liečby Zydeligom.

Zydelig môže spôsobiť závažnú hnačku. Pri prvých prejavoch hnačky ihneď informujte svojho lekára.

Zydelig môže spôsobiť zápal pľúc. Ihneď povedzte svojmu lekárovi:

- ak sa u vás objaví alebo zhorší kašeľ,
- ak sa u vás vyskytne dýchavičnosť alebo ak máte ťažkosti s dýchaním.

Závažné stavy spojené s tvorbou pľuzgierov na koži boli hlásené u niektorých ľudí, ktorí dostali Zydelig v čase, keď dostávali aj iné lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú tieto potenciálne život ohrozujúce stavy. Tvorba pľuzgierov môže postihovať aj sliznicu úst, pohlavné orgány a/alebo oči. Odlupovanie kože môže viesť k závažnej infekcii. Ihneď povedzte svojmu lekárovi:

- ak máte sčervenenie kože a pľuzgiere na koži,
- ak máte opuch a pľuzgiere na sliznici úst, pohlavných orgánoch a/alebo očiach.

Počas niekoľkých prvých týždňov liečby môžu laboratórne testy ukázať zvýšenie počtu bielych krviniek (nazývaných „lymfocyty“) v krvi. Očakáva sa to a môže to trvať niekoľko mesiacov. Zvyčajne to neznamená, že sa vám rakovina krvi zhoršuje. Lekár vám pred liečbou Zydeligom alebo počas nej skontroluje počty krviniek a v zriedkavých prípadoch môže byť potrebné, aby vám dal iný liek. Porozprávajte sa so svojím lekárom o tom, čo znamenajú výsledky testov.

Deti a dospelávajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospelávajúcim vo veku do 18 rokov, pretože sa v tejto vekovej skupine neskúmalo.

Iné lieky a Zydelig

Zydelig sa nemá používať so žiadnymi inými liekmi, pokiaľ vám váš lekár nepovie, že je to bezpečné.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Je to mimoriadne dôležité, pretože súbežné používanie viacerých liekov môže zosilniť alebo zoslabiť ich účinok.

Užívanie Zydeligu s niektorými liekmi môže zabrániť ich správnej účinku alebo zhoršiť vedľajšie účinky. Obzvlášť dôležité je, aby ste oznámili svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- **alfuzosín**, liek používaný na liečbu zväčšenej prostaty
- **dabigatran, warfarín**, lieky používané na zriedenie krvi
- **amiodarón, bepridil, dizopyramid, lidokain, chinidín**, lieky používané na liečbu problémov so srdcom
- **dihydroergotamín, ergotamín**, lieky používané na liečbu bolesti hlavy spôsobenej migrénou
- **cisaprid**, liek používaný na úľavu niektorých žalúdočných problémov
- **pimozid**, liek používaný na liečbu nezvyčajných myšlienok alebo pocitov
- **midazolam, triazolam**, pri užívaní ústami na podporu spánku a/alebo zmiernenie úzkosti
- **kvetiapín**, liek používaný na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy a veľkej depresívnej poruchy
- **amlodipín, diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín**, lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku a problémov so srdcom
- **bosentan**, liek používaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie
- **sildenafil, tadalafil**, lieky používané na liečbu impotencie a pľúcnej hypertenzie, pľúcneho ochorenia, ktoré sťažuje dýchanie
- **budezonid, flutikazón**, lieky používané na liečbu sennej nádchy a astmy, a **salmeterol**, liek používaný na liečbu astmy
- **rifabutín**, liek používaný na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy
- **itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol**, lieky používané na liečbu plesňových infekcií
- **boceprevir, telaprevir**, lieky používané na liečbu hepatitídy C
- **karbamazepín, S-mefenytóin, fenytoín**, lieky používané na prevenciu záchvatov
- **rifampicín**, liek používaný na prevenciu a liečbu tuberkulózy a iných infekcií
- **Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)**, rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie a úzkosti
- **alfentanil, fentanyl, metadón, buprenorfín/naloxón**, lieky používané na úľavu od bolesti
- **ciklosporín, sirolimus, takrolimus**, lieky používané na reguláciu imunitnej odpovede vášho tela po transplantácii
- **kolchicín**, liek používaný na liečbu dny
- **trazodón**, liek používaný na liečbu depresie
- **buspirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, lieky používané na liečbu porúch nervového systému
- **dazatinib, nilotinib, paklitaxel, vinblastín, vinkristín**, lieky používané na liečbu rakoviny
- **perorálna (ústna) alebo implantovaná hormonálna antikoncepcia** používaná na zabránenie otehotneniu
- **klaritromycín, telitromycín**, lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií
- **atorvastatín, lovastatín, simvastatín**, lieky používané na zníženie hladiny cholesterolu

Zydelig sa môže predpisovať v kombinácii s inými liekmi na liečbu CLL. Je veľmi dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie pre používateľa dodané s týmito liekmi.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa ktoréhokoľvek z vašich liekov, obráťte sa na svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- **Zydelig sa nesmie používať počas tehotenstva.** Nie sú k dispozícii žiadne informácie o bezpečnosti tohto lieku u tehotných žien.

- **Používajte spol'ahlivý spôsob antikoncepcie**, aby ste zabránili otehotneniu počas liečby Zydeligom a po dobu 1 mesiaca po vašej poslednej liečbe.
- **Zydelig môže znižovať účinnosť antikoncepčnej tabletky a implantovanej hormonálnej antikoncepcie.** Počas užívania Zydeligu a po dobu 1 mesiaca po vašej poslednej liečbe musíte používať aj bariérovú metódu antikoncepcie, ako napríklad kondómy alebo vnútromaternicové teliesko.
- **Ak otehotníte, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.**

Počas užívania Zydeligu nedojčíte. Ak momentálne dojčíte, informujte svojho lekára pred začatím liečby. Nie je známe, či liečivo v Zydeligu prechádza do materského mlieka u ľudí.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že by Zydelig ovplyvňoval vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Zydelig obsahuje oranžovú žlt' FCF (E110)

Ak máte alergiu na oranžovú žlt' FCF (E110), povedzte to svojmu lekárovi. Zydelig obsahuje oranžovú žlt' FCF, ktorá môže spôsobiť alergické reakcie.

3. Ako užívať Zydelig

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka je 150 mg dvakrát denne ústami (perorálne podanie). Ak sa však u vás vyskytnú určité vedľajšie účinky, váš lekár môže znížiť vašu dávku na 100 mg dvakrát denne.

Zydelig sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tabletu prehltnite vcelku. Tabletu nerozhryznite ani nerozdrvte. Ak máte problémy s prehltním tabliet, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak užijete viac Zydeligu, ako máte

Ak náhodne užijete viac ako odporúčanú dávku Zydeligu, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov tohto lieku (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*).

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo najbližšie oddelenie lekárskej pohotovosti. Vezmite si fľašu a túto písomnú informáciu pre používateľa so sebou, aby ste mohli ľahšie vysvetliť, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Zydelig

Dbajte na to, aby ste nevynechali žiadnu dávku Zydeligu. Ak sa oneskoríte s užitím dávky o menej než 6 hodín, okamžite užite zabudnutú dávku. Potom užite vašu nasledujúcu dávku v obvyklom čase. Ak sa oneskoríte s užitím dávky o viac než 6 hodín, počkajte a užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase.

Neprestávajúce užívať Zydelig

Neprestávajúce užívať tento liek, pokiaľ vám to nenariadi váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.

Ak máte niektoré z nasledujúcich príznakov, PRESTAŇTE užívať Zydelig a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

- sčervenenie kože a pľuzgiere na koži,
- opuch a pľuzgiere na sliznici úst, pohlavných orgánoch a/alebo očiach.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté vedľajšie účinky

(môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- hnačka/zápal hrubého čreva,
- vyrážka,
- zmeny počtu bielych krviniek,
- infekcie,
- horúčka.

Krvné testy môžu tiež ukázať:

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi.

Časté vedľajšie účinky

(môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb)

- zápal pľúc,
- poškodenie pečene.

Krvné testy môžu tiež ukázať:

- zvýšené hladiny tukov v krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zydelig

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zydelig obsahuje

- **Liečivo je idelalisib.** Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg idelalisibu.

- **Ďalšie zložky sú:**

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza (E463), sodná soľ kroskarmelózy, sodná soľ karboxymetylškrobu, magnéziumstearát

Filmový obal:

polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553B), oranžová žlt' FCF (E110)

Ako vyzerá Zydelig a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú oranžové, oválne tablety, ktoré majú na jednej strane vtlačené označenie „GSI“ a na druhej strane „100“.

K dispozícii je nasledujúca veľkosť balenia: vonkajšia škatuľa obsahujúca 1 plastovú fľašu so 60 filmom obalených tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Písomná informácia pre používateľa
Zydelig 150 mg filmom obalené tablety

idelalisib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zydelig a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zydelig
3. Ako užívať Zydelig
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zydelig
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zydelig a na čo sa používa

Zydelig je protirakovinový liek, ktorý obsahuje liečivo idelalisib. Účinkuje tak, že blokuje účinky enzýmu podieľajúceho sa na množení a prežívaní určitých bielych krviniek nazývaných lymfocyty. Keďže tento enzým je nadmerne aktívny v určitých rakovinových bielych krvinkách, jeho blokovaním Zydelig ničí rakovinové bunky a znižuje ich počet.

Zydelig sa môže používať na liečbu dvoch rôznych druhov rakoviny:

Chronickej lymfatickej leukémie

Chronická lymfatická leukémia (CLL) je rakovinovým ochorením určitého typu bielych krviniek nazývaných B-lymfocyty. Pri tomto ochorení sa lymfocyty príliš rýchlo množia a majú príliš dlhú životnosť, čo spôsobuje, že ich v krvi koluje príliš mnoho.

Pri CLL sa liečba Zydeligom používa v kombinácii s ďalším liekom (rituximabom alebo ofatumumabom) u pacientov s určitými vysokorizikovými faktormi alebo u pacientov, ktorým sa rakovinové ochorenie znovu vrátilo po najmenej jednej predchádzajúcej liečbe.

Folikulárneho lymfómu

Folikulárny lymfóm (FL) je rakovinovým ochorením určitého typu bielych krviniek nazývaných B-lymfocyty. Pri folikulárnom lymfóme sa B-lymfocyty príliš rýchlo množia a majú príliš dlhú životnosť, čo spôsobuje, že ich je v lymfatických uzlinách príliš mnoho. Pri FL sa Zydelig používa samostatne u pacientov, na ktorých rakovinové ochorenie nezabrali dve predchádzajúce protirakovinové liečby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zydelig

Neužívajte Zydelig

- ak ste **alergický** na idelalisib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
→ Ak sa vás to týka, **obráťte sa na svojho lekára**.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Zydelig, obráťte sa na svojho lekára. Povedzte svojmu lekárovi:

- ak máte problémy s pečťou,
- ak máte akékoľvek iné zdravotné problémy alebo ochorenia (najmä infekciu alebo horúčku).

U pacientov užívajúcich Zydelig sa vyskytli závažné a smrteľné infekcie. Počas užívania Zydeligu máte užívať dodatočný liek, ktorý vám poskytne váš lekár, aby sa zabránilo určitému typu infekcie. Váš lekár u vás bude sledovať príznaky infekcie. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak počas užívania Zydeligu ochoriete (najmä v spojení s horúčkou, kašľom alebo ťažkosťami s dýchaním).

Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak spozorujete vy alebo ak na vás niekto iný spozoruje: stratu pamäti, problémy s uvažovaním, problém s chôdzou alebo stratu videnia – mohlo k tomu dôjsť v dôsledku veľmi ojedinelej, ale závažnej infekcie mozgu, ktorá môže mať za následok smrť (progresívna multifokálna leukoencefalopatia alebo PML).

Pred liečbou a počas liečby Zydeligom **budete potrebovať pravidelné vyšetrenia krvi**. Tie slúžia na kontrolu, či nemáte infekciu, na kontrolu správnej funkcie vašej pečene a na kontrolu, či máte normálny krvný obraz. Váš lekár môže v prípade potreby rozhodnúť o prerušení liečby na určitú dobu predtým, ako znova začnete liečbu s rovnakou alebo nižšou dávkou. Lekár môže rozhodnúť aj o trvalom ukončení liečby Zydeligom.

Zydelig môže spôsobiť závažnú hnačku. Pri prvých prejavoch hnačky ihneď informujte svojho lekára.

Zydelig môže spôsobiť zápal pľúc. Ihneď povedzte svojmu lekárovi:

- ak sa u vás objaví alebo zhorší kašeľ,
- ak sa u vás vyskytne dýchavičnosť alebo ak máte ťažkosti s dýchaním.

Závažné stavy spojené s tvorbou pľuzgierov na koži boli hlásené u niektorých ľudí, ktorí dostali Zydelig v čase, keď dostávali aj iné lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú tieto potenciálne život ohrozujúce stavy. Tvorba pľuzgierov môže postihovať aj sliznicu úst, pohlavné orgány a/alebo oči. Odlupovanie kože môže viesť k závažnej infekcii. Ihneď povedzte svojmu lekárovi:

- ak máte sčervenenie kože a pľuzgiere na koži,
- ak máte opuch a pľuzgiere na sliznici úst, pohlavných orgánoch a/alebo očiach.

Počas niekoľkých prvých týždňov liečby môžu laboratórne testy ukázať zvýšenie počtu bielych krviniek (nazývaných „lymfocyty“) v krvi. Očakáva sa to a môže to trvať niekoľko mesiacov. Zvyčajne to neznamená, že sa vám rakovina krvi zhoršuje. Lekár vám pred liečbou Zydeligom alebo počas nej skontroluje počty krviniek a v zriedkavých prípadoch môže byť potrebné, aby vám dal iný liek. Porozprávajte sa so svojím lekárom o tom, čo znamenajú výsledky testov.

Deti a dospelí

Nepodávajte tento liek deťom a dospelým vo veku do 18 rokov, pretože sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky a Zydelig

Zydelig sa nemá používať so žiadnymi inými liekmi, pokiaľ vám váš lekár nepovie, že je to bezpečné.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Je to mimoriadne dôležité, pretože súbežné používanie viacerých liekov môže zosilniť alebo zoslabiť ich účinok.

Užívanie Zydeligu s niektorými liekmi môže zabrániť ich správnej účinku alebo zhoršiť vedľajšie účinky. Obzvlášť dôležité je, aby ste oznámili svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- **alfuzosín**, liek používaný na liečbu zväčšenej prostaty
- **dabigatran, warfarín**, lieky používané na zriedenie krvi
- **amiodarón, bepridil, dizopyramid, lidokain, chinidín**, lieky používané na liečbu problémov so srdcom
- **dihydroergotamín, ergotamín**, lieky používané na liečbu bolesti hlavy spôsobenej migrénou
- **cisaprid**, liek používaný na úľavu niektorých žalúdočných problémov
- **pimozid**, liek používaný na liečbu nezvyčajných myšlienok alebo pocitov
- **midazolam, triazolam**, pri užívaní ústami na podporu spánku a/alebo zmiernenie úzkosti
- **kvetiapín**, liek používaný na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy a veľkej depresívnej poruchy
- **amlodipín, diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín**, lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku a problémov so srdcom
- **bosentan**, liek používaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie
- **sildenafil, tadalafil**, lieky používané na liečbu impotencie a pľúcnej hypertenzie, pľúcneho ochorenia, ktoré sťažuje dýchanie
- **budezonid, flutikazón**, lieky používané na liečbu sennej nádchy a astmy, a **salmeterol**, liek používaný na liečbu astmy
- **rifabutín**, liek používaný na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy
- **itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol**, lieky používané na liečbu plesňových infekcií
- **boceprevir, telaprevir**, lieky používané na liečbu hepatitídy C
- **karbamazepín, S-mefenytóin, fenytoín**, lieky používané na prevenciu záchvatov
- **rifampicín**, liek používaný na prevenciu a liečbu tuberkulózy a iných infekcií
- **Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)**, rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie a úzkosti
- **alfentanil, fentanyl, metadón, buprenorfín/naloxón**, lieky používané na úľavu od bolesti
- **ciklosporín, sirolimus, takrolimus**, lieky používané na reguláciu imunitnej odpovede vášho tela po transplantácii
- **kolchicín**, liek používaný na liečbu dny
- **trazodón**, liek používaný na liečbu depresie
- **buspirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, lieky používané na liečbu porúch nervového systému
- **dazatinib, nilotinib, paklitaxel, vinblastín, vinkristín**, lieky používané na liečbu rakoviny
- **perorálna (ústna) alebo implantovaná hormonálna antikoncepcia** používaná na zabránenie otehotneniu
- **klaritromycín, telitromycín**, lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií
- **atorvastatín, lovastatín, simvastatín**, lieky používané na zníženie hladiny cholesterolu

Zydelig sa môže predpisovať v kombinácii s inými liekmi na liečbu CLL. Je veľmi dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie pre používateľa dodané s týmito liekmi.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa ktoréhokoľvek z vašich liekov, obráťte sa na svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

- **Zydelig sa nesmie používať počas tehotenstva.** Nie sú k dispozícii žiadne informácie o bezpečnosti tohto lieku u tehotných žien.

- **Používajte spoľahlivý spôsob antikoncepcie**, aby ste zabránili otehotneniu počas liečby Zydeligom a po dobu 1 mesiaca po vašej poslednej liečbe.
- **Zydelig môže znižovať účinnosť antikoncepčnej tabletky a implantovanej hormonálnej antikoncepcie.** Počas užívania Zydeligu a po dobu 1 mesiaca po vašej poslednej liečbe musíte používať aj bariérovú metódu antikoncepcie, ako napríklad kondómy alebo vnútromaternicové teliesko.
- **Ak otehotniete, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.**

Počas užívania Zydeligu nedojčíte. Ak momentálne dojčíte, informujte svojho lekára pred začatím liečby. Nie je známe, či liečivo v Zydeligu prechádza do materského mlieka u ľudí.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že by Zydelig ovplyvňoval vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Zydelig

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka je 150 mg dvakrát denne ústami (perorálne podanie). Ak sa však u vás vyskytnú určité vedľajšie účinky, váš lekár môže znížiť vašu dávku na 100 mg dvakrát denne.

Zydelig sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tabletu prehltajte vcelku. Tabletu nerozhryznite ani nerozdrvte. Ak máte problémy s prehĺtaním tabliet, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak užijete viac Zydeligu, ako máte

Ak náhodne užijete viac ako odporúčanú dávku Zydeligu, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov tohto lieku (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*).

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo najbližšie oddelenie lekárskej pohotovosti. Vezmite si fľašu a túto písomnú informáciu pre používateľa so sebou, aby ste mohli ľahšie vysvetliť, čo ste užíli.

Ak zabudnete užiť Zydelig

Dbajte na to, aby ste nevynechali žiadnu dávku Zydeligu. Ak sa oneskoríte s užitím dávky o menej než 6 hodín, okamžite užite zabudnutú dávku. Potom užite vašu nasledujúcu dávku v obvyklom čase. Ak sa oneskoríte s užitím dávky o viac než 6 hodín, počkajte a užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase.

Neprestávajúce užívať Zydelig

Neprestávajúce užívať tento liek, pokiaľ vám to nenariadi váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.

Ak máte niektoré z nasledujúcich príznakov, PRESTAŇTE užívať Zydelig a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

- sčervenenie kože a pľuzgieri na koži,
- opuch a pľuzgieri na sliznici úst, pohlavných orgánoch a/alebo očiach.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté vedľajšie účinky

(môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- hnačka/zápal hrubého čreva,
- vyrážka,
- zmeny počtu bielych krviniek,
- infekcie,
- horúčka.

Krvné testy môžu tiež ukázať:

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi.

Časté vedľajšie účinky

(môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb)

- zápal pľúc,
- poškodenie pečene.

Krvné testy môžu tiež ukázať:

- zvýšené hladiny tukov v krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zydelig

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zydelig obsahuje

- **Liečivo je idelalisib.** Jedna filmom obalená tableta obsahuje 150 mg idelalisibu.
- **Ďalšie zložky sú:**
Jadro tablety:
mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza (E463), sodná soľ kroskarmelózy, sodná soľ karboxymetylškrobu, magnéziumstearát

Filmový obal:
polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553B), červený oxid železitý (E172)

Ako vyzerá Zydelig a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú ružové, oválne tablety, ktoré majú na jednej strane vtláčené označenie „GSI“ a na druhej strane „150“.

K dispozícii je nasledujúca veľkosť balenia: vonkajšia škatuľa obsahujúca 1 plastovú fľašu so 60 filmom obalených tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>