

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Zydelig 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg idelaliziba.

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 0,1 mg barvila sončno rumeno FCF (E110) (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Oranžna, ovalna, filmsko obložena tableta z merami 9,7 mm x 6,0 mm, ki ima na eni strani vtisnjeno oznako "GSI" in na drugi strani "100".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zydelig je indicirano v kombinaciji z monoklonskim protitelesom proti CD20 (rituksimabom ali ofatumumabom) za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (KLL):

- ki so se pred tem vsaj enkrat zdravili (glejte poglavje 4.4), ali
- kot zdravilo prve izbire ob prisotnosti delecije 17p ali mutacije *TP53* pri bolnikih, za katere ni primerno nobeno drugo zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Zydelig je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s folikularnim limfomom (FL), neodzivnim na dve predhodni obliki zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Zydelig mora voditi zdravnik z izkušnjami pri uporabi zdravil proti raku.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Zydelig je 150 mg peroralno dvakrat na dan. Z zdravljenjem je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Zydelig v roku 6 ur, ko ga običajno vzame, mora bolnik vzeti izpuščen odmerek takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljevati z običajnim režimom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek za več kot 6 ur, naj bolnik ne nadomesti izpuščenega odmerka in nadaljuje z jemanjem po običajnem režimu odmerjanja.

Prilagajanje odmerka

Povečanje jetrnih transaminaz

Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba začasno ustaviti, če se pojavi povečanje aminotransferaze 3. ali 4. stopnje (alanin aminotransferaza [ALT]/aspartat aminotransferaza [AST] > 5 x zgornja meja

normalne vrednosti [ULN, *upper limit of normal*]). Ko se vrednosti vrnejo na 1. ali nižjo stopnjo (ALT/AST $\leq 3 \times$ ULN), se lahko zdravljenje nadaljuje z odmerkom 100 mg dvakrat na dan.

Če se ta dogodek ne pojavi ponovno, se lahko odmerek po presoji lečečega zdravnika ponovno poveča na 150 mg dvakrat na dan.

Če se dogodek ponovi, je treba zdravljenje z zdravilom Zydelig začasno ustaviti, dokler se vrednosti ne vrnejo na 1. ali nižjo stopnjo, nato naj se po presoji zdravnika nadaljuje z jemanjem 100 mg dvakrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Driska/kolitis

Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba začasno ustaviti, če se pojavi driska/kolitis 3. ali 4. stopnje. Ko se driska/kolitis vrne na 1. ali nižjo stopnjo, se lahko zdravljenje nadaljuje z odmerkom 100 mg dvakrat na dan. Če se driska/kolitis ne ponovi, se lahko odmerek po presoji lečečega zdravnika ponovno poveča na 150 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.8).

Pnevmonitis

Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba pri sumu na pnevmonitis začasno ustaviti. Ko je pnevmonitis minil in če je ponovno zdravljenje ustrezno, se lahko razmisli o nadaljevanju zdravljenja z odmerkom 100 mg dvakrat na dan. Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba trajno prekiniti v primeru zmerne ali hudega simptomatskega pnevmonitisa ali organizirajoče pljučnice (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Izpuščaj

Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba začasno ustaviti, če se pojavi izpuščaj 3. ali 4. stopnje. Ko se izpuščaj vrne na 1. ali nižjo stopnjo, se lahko zdravljenje nadaljuje z odmerkom 100 mg dvakrat na dan. Če se izpuščaj ne ponovi, se lahko odmerek po presoji lečečega zdravnika ponovno poveča na 150 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.8).

Nevtopenija

Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba začasno ustaviti pri bolnikih z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC) pod 500 na mm^3 . ANC je treba spremljati najmanj enkrat tedensko, dokler ni ANC ≥ 500 na mm^3 , nato se zdravljenje lahko nadaljuje s 100 mg dvakrat dnevno (glejte poglavje 4.4).

ANC 1.000 do $< 1.500/\text{mm}^3$	ANC 500 do $< 1.000/\text{mm}^3$	ANC $< 500/\text{mm}^3$
Vzdržujte odmerjanje zdravila Zydelig.	Vzdržujte odmerjanje zdravila Zydelig. Spremljajte ANC najmanj enkrat tedensko.	Prekinite odmerjanje zdravila Zydelig. ANC spremljajte najmanj enkrat tedensko, dokler ni ANC $\geq 500/\text{mm}^3$, nato lahko nadaljujete z odmerjanjem zdravila Zydelig 100 mg dvakrat dnevno.

Posebne populacije bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih (starost ≥ 65 let) odmerka ni treba posebej prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Pri uvedbi zdravljenja z zdravilom Zydelig pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati, vendar se priporoča intenzivnejše spremljanje neželenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Ni dovolj podatkov za priporočila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro. Zato se pri dajanju zdravila Zydelig tej populaciji priporoča previdnost in intenzivnejše spremljanje neželenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Zydelig pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Zydelig je za peroralno uporabo. Bolnikom je treba naročiti, da naj pogoltnejo celo tableto. Filmsko obložene tablete se ne sme žvečiti ali zdrobiti. Filmsko obložena tableta se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in posebni previdnostni ukrepi

Resne okužbe

Zdravljenja z zdravilom Zydelig se ne sme uvesti pri bolnikih s kakršnimi koli znaki prisotne sistemske bakterijske, glivične ali virusne okužbe.

Pri idelalizibu so se pojavile resne in smrtne okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami, kot sta pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PJP), in okužba s citomegalovirusom (CMV). Ves čas zdravljenja z idelalizibom in v obdobju 2 do 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja je treba vsem bolnikom dajati profilakso za PJP. Trajanje profilakse po zdravljenju mora biti odvisno od zdravniške presoje in lahko upošteva dejavnike tveganja bolnika, kot sta sočasno zdravljenje s kortikosteroidi in dolgotrajna nevtropenija (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih je treba ves čas zdravljenja spremljati respiratorne znake in simptome. Bolnike je treba opozoriti, da morajo nemudoma poročati o novih respiratornih simptomih.

Pri bolnikih s pozitivno serologijo za CMV na začetku zdravljenja z idelalizibom ali pri bolnikih z drugimi znaki zgodovine okužbe s CMV se priporoča izvajanje rednih kliničnih in laboratorijskih pregledov za okužbo s CMV. Bolnike z viremijo CMV brez povezanih kliničnih znakov okužbe s CMV je treba natančno spremljati. Pri bolnikih z znaki viremije CMV in kliničnimi znaki okužbe s CMV je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z idelalizibom, dokler okužba ne izgine. Če je ocenjeno, da bi bile koristi nadaljevanja zdravljenja z idelalizibom večje od tveganj, je treba razmisliti o izvedbi prebolezenskega zdravljenja CMV.

Po uporabi idelaliziba so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) ob predhodnem ali sočasnem zdravljenju z imunosupresivi, ki so povezani s PML. Zdravniki morajo upoštevati PML pri postavljanju diferencialne diagnoze pri bolnikih, pri katerih se novi nevrološki, kognitivni ali vedenjski znaki ali simptomi pojavijo ali poslabšajo. Če obstaja sum, da je prisotna PML, so potrebne ustrezne diagnostične ocene in prekinitve zdravljenja, dokler se PML ne izključi. Ob vsakršnem dvomu je treba razmisliti o napotitvi k nevrologu in ustreznih diagnostičnih ukrepih za PML, vključno s slikanjem z magnetno resonanco, po možnosti s kontrastom, preiskavo za določanje prisotnosti DNA virusa JC v cerebrospinalni tekočini (CSF) in ponovnimi nevrološkimi ocenami.

Nevtropenija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z idelalizibom, se je med zdravljenjem pojavila nevtropenija 3. ali 4. stopnje, vključno s febrilno nevtropenijo. Pri vseh bolnikih je treba prvih 6 mesecev zdravljenja z idelalizibom najmanj vsaka 2 tedna spremljati krvno sliko, pri bolnikih z ANC pod 1.000 na mm³ pa najmanj enkrat tedensko (glejte poglavje 4.2).

Hepatotoksičnost

V kliničnih študijah z idelalizibom so opazili povečanja ravni ALT in AST 3. in 4. stopnje (> 5 x ULN). Poročali so tudi o hepatocelularnih poškodbah, vključno z odpovedjo jeter. Povišanje jetrnih transaminaz so običajno opazili v prvih 12 tednih zdravljenja in je bilo reverzibilno po prekinitvi odmerjanja (glejte poglavje 4.2). Povišanje ravni ALT/AST se je ponovno pojavilo pri 26 % bolnikov, ki so ponovno začeli jemati idelalizib z nižjim odmerkom. Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba prekiniti v primeru povečanja ravni ALT/AST 3. in 4. stopnje ter opazovati funkcijo jeter. Z zdravljenjem se lahko nadaljuje z nižjim odmerkom, ko se vrednosti vrnejo na 1. stopnjo ali nižje (ALT/AST ≤ 3 x ULN).

Pri vseh bolnikih je treba prve 3 mesece zdravljenja vsaka 2 tedna spremljati vrednosti ALT, AST in skupnega bilirubina, nato pa kot je klinično indicirano. Pri pojavu povečanja vrednosti ALT in/ali AST 2. ali višje stopnje je treba spremljati bolnikove vrednosti ALT, AST in skupnega bilirubina vsak teden, dokler se vrednosti ne vrnejo na 1. ali nižjo stopnjo.

Driska/kolitis

Primeri hudega z zdravilom povezanega kolitisa so se pojavili relativno pozno (mesece) po začetku zdravljenja, včasih s hitrim poslabšanjem, vendar so minili v nekaj tednih po prekinitvi odmerjanja in dodatnem simptomatskem zdravljenju (npr. zdravila proti vnetju, kot je enterični budesonid).

Izkušnje z zdravljenjem bolnikov z vnetno boleznijo črevesja v anamnezi so zelo omejene.

Pnevmonitis in organizirajoča pljučnica

Pri uporabi idelaliziba so poročali o primerih pnevmonitisa in organizirajoče pljučnice (z nekaj smrtnimi izidi). Pri bolnikih z resnimi pljučnimi dogodki je treba uporabo idelaliziba prekiniti in bolnika oceniti za obrazložitev etiologijo. Če se vzpostavi diagnoza zmerne ali hudega simptomatskega pnevmonitisa ali organizirajoče pljučnice, je treba uvesti ustrezno zdravljenje in trajno prekiniti uporabo idelaliziba.

Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza

Poročali so o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN) s smrtnimi izidi, ko so idelalizib dajali sočasno z drugimi zdravili, povezanimi s tega sindromoma. Pri sumu na SJS ali TEN je treba idelalizib nemudoma prekiniti in bolnika ustrezno zdraviti.

Induktorji CYP3A

Izpostavljenost idelalizibu se lahko zmanjša pri sočasni uporabi z induktorji CYP3A, kot so rifampicin, fenitoin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*) ali karbamazepin. Ker lahko zmanjšanje koncentracij idelaliziba v plazmi zmanjša učinkovitost, se je treba sočasnemu dajanju zdravila Zydelig z zmernimi ali močnimi induktorji CYP3A izogniti (glejte poglavje 4.5).

Substrati CYP3A

Primarni presnovek idelaliziba, GS-563117, je močan zaviralec CYP3A4. Zato lahko idelalizib medsebojno deluje z zdravili, ki jih CYP3A presnavlja, kar lahko povzroči povečane koncentracije drugih zdravil v serumu (glejte poglavje 4.5). Pri sočasni uporabi idelaliziba z drugimi zdravili je treba upoštevati povzetek glavnih značilnosti zdravila za druga zdravila glede priporočil o sočasni uporabi z zaviralci CYP3A4. Sočasnemu zdravljenju z idelalizibom in substrati CYP3A, ki povzročajo resne in/ali življenjsko ogrožajoče neželene učinke (npr. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimizid, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam), se je treba izogniti in uporabiti alternativna zdravila, ki so manj občutljiva na zaviranje CYP3A4, če je mogoče.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter se priporoča intenzivnejše spremljanje neželenih učinkov, saj je pričakovati, da bo izpostavljenost pri teh bolnikih povečana, zlasti pri bolnikih s hudo jetrno okvaro. Bolniki s hudo jetrno okvaro niso bili vključeni v klinične študije idelaliziba. Pri dajanju zdravila Zydelig tej populaciji se priporoča previdnost.

Kronični hepatitis

Idelaliziba niso preučili pri bolnikih s kroničnim aktivnim hepatitisom, vključno z virusnim hepatitisom. Pri dajanju zdravila Zydelig bolnikom z aktivnim hepatitisom je potrebna previdnost.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem idelaliziba in še 1 mesec po prenehanju zdravljenja uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6). Ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, morajo dodati pregradno metodo kot drugo obliko kontracepcije, saj trenutno ni znano, ali lahko idelalizib zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov.

Pomožne snovi

Zdravilo Zydelig vsebuje azobarvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Idelalizib se primarno presnavlja s pomočjo aldehydne oksidaze in v manjšem obsegu s pomočjo CYP3A in glukuronidacije (UGT1A4). Njegov primarni presnovek je GS-563117, ki ni farmakološko aktiven. Idelalizib in GS-563117 sta substrata P-gp in BCRP.

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko idelaliziba

Induktorji CYP3A

V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil so ugotovili, da je sočasno dajanje enega odmerka 150 mg idelaliziba z rifampicinom (močan induktor CYP3A) povzročilo ~75-odstotno zmanjšanje AUC_{inf} idelaliziba. Sočasnemu dajanju zdravila Zydelig z zmernimi ali močnimi induktorji CYP3A, kot so rifampicin, fenitoin, šentjanževka ali karbamazepin, se je treba izogniti, saj lahko to zmanjša učinkovitost (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci CYP3A/P-gp

V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil so ugotovili, da je sočasno dajanje enega odmerka 400 mg idelaliziba s ketokonazolom 400 mg enkrat na dan (močan zaviralec CYP3A, P-gp in BCRP) povzročilo 26-odstotno zmanjšanje C_{max} in 79-odstotno povečanje AUC_{inf} idelaliziba. Smatrajo, da prilagoditev začetnega odmerka idelaliziba pri sočasnem dajanju z zaviralci CYP3A/P-gp ni potrebna, vendar se priporoča intenzivnejše spremljanje neželenih učinkov.

Učinek idelaliziba na farmakokinetiko drugih zdravil

Substrati CYP3A

Primarni presnovek idelaliziba, GS-563117, je močan zaviralec CYP3A. V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil so ugotovili, da je sočasno dajanje idelaliziba z midazolomom (občutljiv substrat CYP3A) povzročilo ~140-odstotno povečanje C_{max} in ~440-odstotno povečanje AUC_{inf} midazolama, ker GS-563117 zavira CYP3A. Sočasno dajanje idelaliziba s substrati CYP3A lahko poveča njihovo sistemsko izpostavljenost in poveča ali podaljša njihovo terapevtsko aktivnost in neželene učinke. *In vitro* je bilo zaviranje CYP3A4 ireverzibilno, zato se pričakuje, da bo vrnitev na normalno encimsko aktivnost trajala več dni po prenehanju dajanja idelaliziba.

Možna medsebojna delovanja idelaliziba in sočasno dajanih zdravil, ki so substrati CYP3A, so našeta v preglednici 1 (povečanje je označeno z "↑"). Seznam ni izčrpen in velja samo kot smernica. Na splošno je treba za priporočila glede sočasnega dajanja z zaviralci CYP3A4 upoštevati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 1: Medsebojna delovanja med idelalizibom in drugimi zdravili, ki so substrati CYP3A

Zdravilo	Pričakovani učinek idelaliziba na ravni zdravila	Klinično priporočilo pri sočasnem dajanju z idelalizibom
ANTAGONISTI ADRENORECEPTORJEV ALFA 1		
alfuzosin	↑ koncentracij v serumu	Idelaliziba se ne sme dati sočasno z alfuzosinom.
ANALGETIKI		
fentanil, alfentanil, metadon, buprenorfin/nalokson	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se skrbno spremljanje neželenih učinkov (npr. respiratorna depresija, sedacija).
ANTIARITMIKI		
amiodaron, kinidin	↑ koncentracij v serumu	Idelaliziba se ne sme dati sočasno z amiodaronom in kinidinom.
bepiridil, dizopiramid, lidokain	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se klinično spremljanje.
ZDRAVILA PROTI RAKU		
zaviralci tirozin kinaze, kot so dasatinib in nilotinib, tudi vinkristin in vinblastin	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se skrbno spremljanje prenašanja teh zdravil proti raku.
ANTIKOAGULANTI		
varfarin	↑ koncentracij v serumu	Pri sočasnem dajanju in po prekinitvi zdravljenja z idelalizibom se priporoča spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (<i>International Normalised Ratio</i> , INR).
ANTI KONVULZIVI		
karbamazepin	↑ koncentracij v serumu	Spremljati je treba ravni antikonvulzivov.
ANTIDEPRESIVI		
trazodon	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se skrbno titriranje odmerka antidepresiva in spremljanje odziva na antidepresiv.
ZDRAVILA PROTI PROTINU		
kolhicin	↑ koncentracij v serumu	Morda bo treba odmerek kolhicina zmanjšati. Bolnikom z ledvično ali jetrno okvaro se idelaliziba ne sme dati sočasno s kolhicinom.
ANTIHIPERTENZIVI		
amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nikardipin	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se klinično spremljanje terapevtskega učinka in neželenih učinkov.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Antimikotiki		
ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se klinično spremljanje.
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifabutin	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se povečano spremljanje neželenih učinkov rifabutina, vključno z nevtropenijo in uveitisom.
Zaviralci proteaze HCV		
boceprevir, telaprevir	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se klinično spremljanje.

Zdravilo	Pričakovani učinek idelaliziba na ravni zdravila	Klinično priporočilo pri sočasnem dajanju z idelalizibom
Makrolidni antibiotiki		
klaritromicin, telitromicin	↑ koncentracij v serumu	Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali blago ledvično okvaro (očistek kreatinina [$\text{CrCl} - \text{creatinine clearance}$] 60–90 ml/min) prilagoditev odmerka klaritromicina ni potrebna. Pri bolnikih s $\text{CrCl} < 90$ ml/min se priporoča klinično spremljanje. Pri bolnikih s $\text{CrCl} < 60$ ml/min je treba razmisliti o uporabi alternativnega zdravila za zdravljenje okužb z bakterijami. Za telitromicin se priporoča klinično spremljanje.
ANTIPSIHOTIKI/NEVROLEPTIKI		
kvetiapin, pimozid	↑ koncentracij v serumu	Idelaliziba se ne sme dati sočasno s kvetiapihom ali pimozidom. Razmisli se lahko o dajanju alternativnih zdravil, kot je olanzapin.
ANTAGONISTI RECEPTORJEV ENDOTELINA		
bosentan	↑ koncentracij v serumu	Potrebna je previdnost, bolnike pa je treba skrbno spremljati zaradi toksičnosti, povezane z bosentanom.
ERGOT ALKALOIDI		
ergotamin, dihidroergotamin	↑ koncentracij v serumu	Idelaliziba se ne sme dati sočasno z ergotaminom ali dihidroergotaminom.
ZDRAVILA, KI VPLIVAJO NA GASTROINTESTINALNO MOTILITETO		
cisaprid	↑ koncentracij v serumu	Idelaliziba se ne sme dati sočasno s cisapridom.
GLUKOKORTIKOIDI		
Inhalirani/nazalni kortikosteroidi: budezonid, flutikazon	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se klinično spremljanje.
peroralni budezonid	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se klinično spremljanje glede povečanih znakov/simptomov učinkov kortikosteroida.
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG CO-A		
lovastatin, simvastatin	↑ koncentracij v serumu	Idelaliziba se ne sme dati sočasno z lovastatinom ali simvastatinom.
atorvastatin	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se klinično spremljanje in lahko se razmisli o nižjem začetnem odmerku atorvastatina. Alternativno se lahko razmisli o prehodu na pravastatin, rosuvastatin ali pitavastatin.
IMUNOSUPRESIVI		
ciklosporin, sirolimus, takrolimus	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se terapevtsko spremljanje.

Zdravilo	Pričakovani učinek idelaliziba na ravni zdravila	Klinično priporočilo pri sočasnem dajanju z idelalizibom
INHALIRANI AGONISTI BETA		
salmeterol	↑ koncentracij v serumu	Sočasno dajanje salmeterola in idelaliziba se ne priporoča. Kombinacija lahko povzroči večje tveganje za kardiovaskularne neželene učinke, povezane s salmeterolom, vključno s podaljšanjem QT, palpitacijami in sinusno tahikardijo.
ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE		
sildenafil	↑ koncentracij v serumu	Za pljučno arterijsko hipertenzijo: Idelaliziba se ne sme dati sočasno s sildenafilom.
tadalafil	↑ koncentracij v serumu	Pri sočasnem dajanju tadalafila z idelalizibom je potrebna previdnost, vključno z razmislekom o zmanjšanju odmerka. Za erektilno disfunkcijo:
sildenafil, tadalafil	↑ koncentracij v serumu	Pri predpisovanju sildenafilu ali tadalafilu z idelalizibom je potrebna posebna previdnost in razmisli se lahko o zmanjšanju odmerka s povečanim spremljanjem neželenih učinkov.
SEDATIVI/HIPNOTIKI		
midazolam (peroralni), triazolam	↑ koncentracij v serumu	Idelaliziba se ne sme dati sočasno z midazolamom (peroralnim) ali triazolamom.
bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se spremljanje koncentracij sedativov/hipnotikov in razmisli se lahko o zmanjšanju odmerka.

Substrati CYP2C8

In vitro je idelalizib zaviral in induciral CYP2C8, vendar ni znano, ali to velja tudi za učinek *in vivo* na substrate CYP2C8. Previdnost se svetuje pri uporabi zdravila Zydelig skupaj z zdravili z ozkim terapevtskim indeksom, ki so substrati CYP2C8 (paklitaksel).

Substrati inducibilnih encimov (npr. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 in UGT)

In vitro je bil idelalizib induktor številnih encimov, tveganja za zmanjšanje izpostavljenosti in s tem manjše učinkovitosti substratov inducibilnih encimov, kot so CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 in UGT, pa ni mogoče izključiti. Previdnost se svetuje pri uporabi zdravila Zydelig skupaj z zdravili z ozkim terapevtskim indeksom, ki so substrati teh encimov (varfarin, fenitoin, S-mefenitoin).

Substrati BCRP, OATP1B1, OATP1B3 in P-gp

Sočasno dajanje več odmerkov idelaliziba 150 mg dvakrat na dan zdravim osebam je povzročilo primerljive izpostavljenosti za rosuvastatin (AUC 90 % IZ: 87, 121) in digoksin (AUC 90 % IZ: 98, 111), kar kaže, da naj idelalizib ne bi klinično pomembno zaviral BCRP, OATP1B1/1B3 ali systemskega P-gp. Tveganja za zaviranje P-gp v prebavilih, ki bi lahko povzročilo večjo izpostavljenost substratov, občutljivih za črevesni P-gp, kot je dabigatran eteksilat, ni mogoče izključiti.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Na podlagi izsledkov pri živalih lahko idelalizib škoduje plodu. Ženske med jemanjem zdravila Zydelig in še 1 mesec po prenehanju zdravljenja ne smejo zanositi. Zato morajo ženske v rodni dobi med jemanjem zdravila Zydelig in še 1 mesec po prenehanju zdravljenja uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo. Trenutno ni znano, ali lahko idelalizib zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov, zato morajo ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, dodati pregradno metodo kot drugo obliko kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi idelaliziba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Zydelig ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se idelalizib in njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom Zydelig je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatki o vplivu idelaliziba na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Študije na živalih kažejo na možne škodljive učinke idelaliziba na plodnost in razvoj zarodka (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zydelig nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ocena neželenih učinkov temelji na dveh študijah 3. faze (študiji 312-0116 in študiji 312-0119) in šestih študijah 1. in 2. faze. Študija 312-0116 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, v kateri je 110 oseb s predhodno zdravljeno KLL prejelo idelalizib + rituksimab. Poleg tega je 86 oseb iz te študije, ki so bili randomizirani za prejemanje placeba + rituksimaba, v podaljšani študiji (študija 312-0117) nadaljevalo s prejemanjem samostojnega idelaliziba. Študija 312-0119 je bila randomizirana, kontrolirana, odprta študija, v kateri je 173 oseb s predhodno zdravljeno KLL prejelo idelalizib + ofatumumab. V študijah 1. in 2. faze so ocenili varnost idelaliziba pri skupaj 535 osebah s hematološkimi malignostmi, vključno s 399 osebami, ki so prejemale idelalizib (kateri koli odmerki) kot edino zdravilo, in 136 osebami, ki so idelalizib prejemale v kombinaciji z monoklonskim protitelesom proti CD20 (rituksimabom ali ofatumumabom).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali z idelalizibom samim ali v kombinaciji z monoklonskimi protitelesi proti CD20 (rituksimabom ali ofatumumabom), so navedeni v preglednici 2. Neželeni učinki so naštetni po organskih sistemih in pogostnostjo. Pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do

< 1/100), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v kliničnih študijah pri osebah s hematološkimi malignostmi, ki so dobivali idelalizib

Neželeni učinek	Katera koli stopnja	≥ 3 . stopnja
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		
okužbe (vključno s pljučnico, povzročeno s <i>Pneumocystis jirovecii</i> , in okužbo s CMV)*	zelo pogosti	zelo pogosti
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		
nevtropenija	zelo pogosti	zelo pogosti
limfocitoza**	zelo pogosti	pogosti
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		
pnevmonitis	pogosti	pogosti
organizirajoča pljučnica	občasni	občasni
<i>Bolezni prebavil</i>		
driska/kolitis	zelo pogosti	zelo pogosti
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		
povečanje transaminaze	zelo pogosti	zelo pogosti
hepatocelularna poškodba	pogosti	pogosti
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		
izpuščaj***	zelo pogosti	pogosti
Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza	redki	redki
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		
pireksija	zelo pogosti	pogosti
<i>Preiskave</i>		
povečanje trigliceridov	zelo pogosti	pogosti

* Obsega oportunistične okužbe ter bakterijske in virusne okužbe, kot so pljučnica, bronhitis in sepsa.

** Brez prisotnosti drugih kliničnih rezultatov naj se z idelalizibom povzročene limfocitoze ne šteje za progresivno bolezen (glejte poglavje 5.1).

*** Vključuje prednostne izraze eksfoliativni dermatitis, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, makularni izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, papularni izpuščaj, pruritični izpuščaj, kožna motnja in eksfoliativni izpuščaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe (glejte poglavje 4.4)

V primerjavi s kontrolnimi kraki kliničnih študij idelaliziba je bilo večje pogostosti okužb na splošno, vključno z okužbami 3. in 4. stopnje, opaziti v krakih z idelalizibom. Najbolj pogosto je bilo opaziti okužbe dihal in septične dogodke. V mnogih primerih patogen ni bil prepoznan, vendar pa so bili med prepoznanimi patogeni tako konvencionalni kot oportunistični patogeni, vključno s PJP in CMV. Skoraj do vseh okužb s PJP, vključno s smrtnimi primeri, je prišlo ob odsotnosti profilakse za PJP. Obstajajo primeri PJP po prenehanju zdravljenja z idelalizibom.

Izpuščaj

Izpuščaj je bil na splošno blag do zmeren in je povzročil prekinitve zdravljenja pri 1,7 % oseb. V študijah 312-0116/0117 in 312-0119 se je izpuščaj (o njem so poročali kot o eksfoliativnem dermatitisu, izpuščaju, eritematoznem izpuščaju, generaliziranem izpuščaju, makularnem izpuščaju, makulopapularnem izpuščaju, papularnem izpuščaju, pruritičnem izpuščaju in kožni motnji) pojavil pri 28,3 % oseb, ki so prejemale idelalizib + monoklonsko protitelo proti CD20 (rituksimab ali ofatumumab), in pri 7,7 % oseb, ki so prejemale samo monoklonsko protitelo proti CD20 (rituksimab ali ofatumumab). Od teh je imelo 4,9 % oseb, ki so prejemale idelalizib + monoklonsko protitelo proti CD20 (rituksimab ali ofatumumab), in 1,0 % oseb, ki so prejemale samo monoklonsko protitelo proti CD20 (rituksimab ali ofatumumab), izpuščaj 3. stopnje, nobena oseba pa ni imela neželenega učinka

4. stopnje. Običajno je izpuščaj izzvenel z zdravljenjem (npr. topikalni in/ali peroralni steroidi, difenhidramin) in prekinitvijo odmerjanja v hudih primerih (glejte poglavje 5.3, fototoksičnost).

Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.4)

Redko so poročali o primerih SJS in TEN, ko so idelalizib dajali sočasno z drugimi zdravili, povezanimi s tema sindromoma (bendamustin, rituksimab, alopurinol in amoksicilin). SJS ali TEN sta se pojavila v enem mesecu od te kombinacije zdravil in prišlo je do smrtnih izidov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka je treba pri bolniku nadzorovati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje prevelikega odmerka z zdravilom Zydelig je sestavljeno iz splošnih podpornih ukrepov, ki vključujejo spremljanje vitalnih znakov in opazovanje kliničnega stanja bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: **L01XX47**

Mehanizem delovanja

Idelalizib zavira fosfatidilinozitol 3-kinazo p110 δ (PI3K δ), ki je pri malignostih B-celic hiperaktivna in osrednjega pomena za več poti prenosa signalov, ki so gonilo proliferacije, preživetja, zadrževanja in zastoja malignih celic v limfnih tkivih in kostnem mozgu. Idelalizib je selektivni zaviralec adenozin 5'-trifosfata (ATP), ki se veže na katalitično domeno PI3K δ , kar povzroči zaviranje fosforilacije fosfatidilinozitola, glavnega lipidnega sekundarnega obveščevalca, in prepreči fosforilacijo Akt (proteinske kinaze B).

Idelalizib povzroči apoptozo in zavira proliferacijo celičnih linij, ki nastajajo iz malignih celic B in v celicah primarnega tumorja. Z zaviranjem prenosa signalov hemokinskih receptorjev CXCR4 in CXCR5, ki jih povzročita hemokina CXCL12 oz. CXCL13, idelalizib zavira zadrževanje in zastoj malignih celic B v mikrookolju tumorja, vključno z limfnimi tkivi in kostnim mozgom.

Klinične študije niso prinesle razlag glede mehanizma razvoja odpornosti na zdravljenje z idelalizibom. V študijah malignosti celic B, ki so v teku, ne načrtujejo dodatnih raziskav v zvezi s tem.

Farmakodinamični učinki

Elektrokardiografski

Učinek idelaliziba (150 mg in 400 mg) na interval QT/QTc so ocenili v navzkrižni študiji, kontrolirani s placebom in pozitivno kontrolo (moksifloksacin 400 mg), s 40 zdravimi osebami. Pri 2,7-krat večjem odmerku od največjega priporočenega odmerka idelalizib ni podaljšal intervala QT/QTc (tj. < 10 ms).

Limfocitoza

Po uvedbi idelaliziba so opazili začasno zvišanje vrednosti limfocitov (t.j. $\geq 50\%$ zvišanje od začetne vrednosti in nad absolutno vrednostjo limfocitov v višini 5.000/mcL). Do tega pride pri približno dveh tretjinah bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (KLL), zdravljenih z monoterapijo idelaliziba, in eni četrtini bolnikov s KLL, zdravljenih s kombinatorno terapijo idelaliziba. Izolirana limfocitoza se tipično pojavi v prvih 2 tednih prejemanja terapije idelaliziba in je pogosto povezana z znižanjem limfadenopatije. Ta opažena limfocitoza je farmakodinamični učinek in naj se brez prisotnosti drugih kliničnih rezultatov ne šteje za progresivno bolezen.

Klinična učinkovitost pri kronični limfocitni levkemiji

Idelalizib v kombinaciji z rituksimabom

Študija 312-0116 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija 3. faze, ki je zajela 220 oseb s predhodno zdravljeno KLL, ki jih je bilo treba zdraviti, a niso bili primerni za citotoksično kemoterapijo. Osebe so bile randomizirane v razmerju 1:1 na prejemanje 8 ciklov rituksimaba (prvi cikel 375 mg/m² telesne površine [BSA, *body surface area*], naslednji cikli 500 mg/m² BSA) v kombinaciji z bodisi peroralnim placebom dvakrat na dan ali z idelalizibom 150 mg dvakrat na dan do napredovanja bolezn ali nesprejemljive toksičnosti.

Mediana starost je bila 71 let (razpon: 47 do 92), pri čemer je bilo 78,2 % oseb starih več kot 65 let; 65,5 % je bilo moških in 90,0 % jih je bilo belcev; 64,1 % je imelo stadij III ali IV po Raiju, 55,9 % pa jih je imelo stadij C po Binetu. Večina oseb je imela neugodne citogenetske prognostične dejavnike: 43,2 % je imelo kromosomsko delecijo 17p in/ali mutacijo tumorskega proteina 53 (*TP53*) in 83,6 % je imelo nemutirane gene za variabilni del težke verige imunoglobulina (*IGHV, immunoglobulin heavy chain variable region*). Mediani čas od diagnoze KLL do randomizacije je bil 8,5 let. Osebe so imele mediani rezultat skupne ocene bolezn (CIRS, *Cumulative Illness Rating Scale*) 8. Mediano število predhodnih zdravljenj je bilo 3,0. Skoraj vse (95,9 %) osebe so pred tem prejemale monoklonska protitelesa proti CD20. Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezn (PFS, *progression free survival*). Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednicah 3 in 4. Kaplan-Meierjeva krivulja za PFS je na sliki 1.

V primerjavi z rituksimabom + placebom je zdravljenje z idelalizibom + rituksimabom povzročilo statistično značilna in klinično pomembna izboljšanja fizičnega dobrega počutja, socialnega dobrega počutja, funkcionalnega dobrega počutja in podlestvic orodij za funkcionalno oceno zdravljenja raka, specifičnih za levkemijo (FACT-LEU, *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*), in statistično značilna in klinično pomembna izboljšanja tesnobe, potrnosti in običajnih dejavnosti, izmerjeno s petdimenzionalnim orodjem EuroQoL (EQ-5D).

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti iz študije 312-0116

	Idelalizib + R N = 110	Placebo + R N = 110
PFS Mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	19,4 (12,3; ND)	6,5 (4,0; 7,3)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,15 (0,09; 0,24)	
vrednost p	< 0,0001	
ORR* n (%) (95-odstotni IZ)	92 (83,6 %) (75,4; 90,0)	17 (15,5 %) (9,3; 23,6)
Razmerje verjetnosti (95-odstotni IZ)	27,76 (13,40; 57,49)	
vrednost p	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95-odstotni IZ)	102/106 (96,2 %) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7 %) (2,7; 13,4)
Razmerje verjetnosti (95-odstotni IZ)	225,83 (65,56; 777,94)	
vrednost p	< 0,0001	
OS[^] Mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	ND (ND; ND)	20,8 (14,8; ND)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,34 (0,19; 0,60)	
vrednost p	0,0001	

IZ: interval zaupanja; R: rituksimab; n: število odzivnih oseb; N: število oseb na skupino; ND: ni doseženo.

Analize PFS, celokupne stopnje odziva (ORR, *overall response rate*) in stopnje odziva bezgavk (LNR, *lymph node response rate*) so temeljile na oceni neodvisnega odbora za pregled (IRC, *independent review committee*)

* Vrednost ORR je opredeljena kot delež oseb, ki so dosegle celoviti odziv (CR, *complete response*) ali delni odziv (PR, *partial response*) na podlagi kriterijev odziva po NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) 2013 in po Cheson (2012).

** Vrednost LNR je opredeljena kot delež oseb, ki so dosegle $\geq 50\%$ zmanjšanje vsote zmnožkov največjih navpičnih premerov indikacijskih lezij. V to analizo so bile vključene le osebe, ki so imele oceno ob izhodišču in ≥ 1 oceno po izhodišču, ki jo je bilo mogoče oceniti.

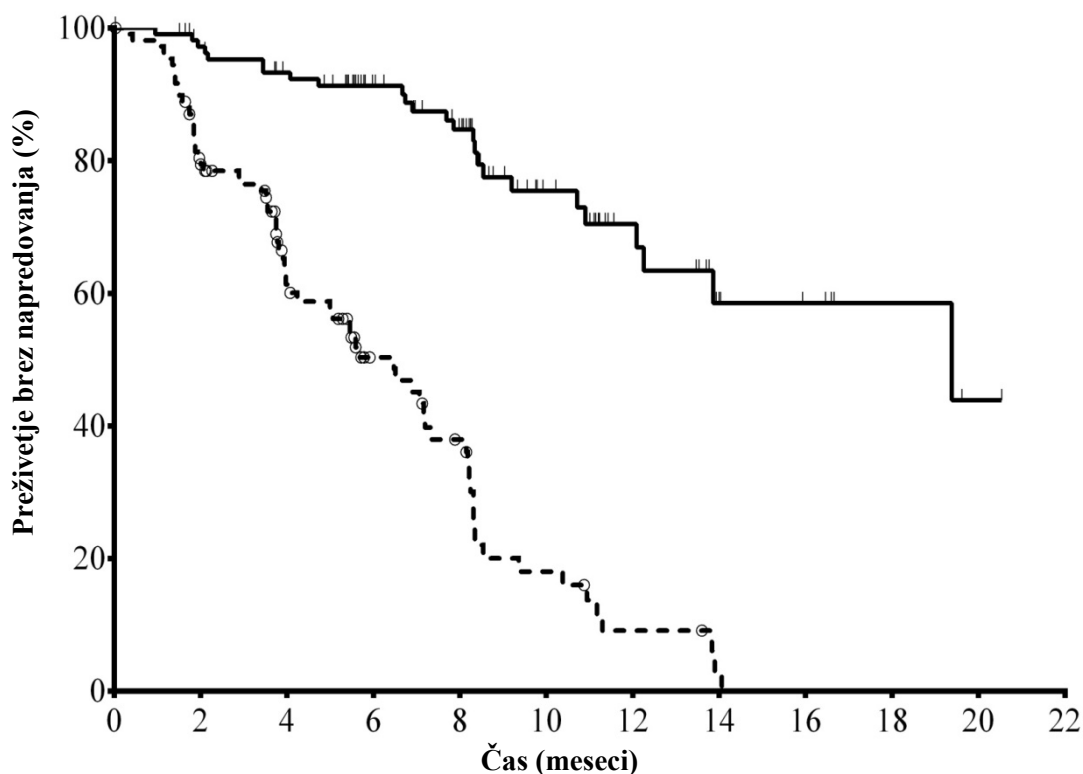
[^] Analiza celokupnega preživetja (OS, *overall survival*) vključuje podatke oseb, ki so prejeli placebo + R v študiji 312-0116 in so nato v podaljšani študiji prejeli idelalizib (na podlagi analize z-namenom zdravljenja).

Preglednica 4: Povzetek PFS in stopnje odziva v vnaprej specificiranih podskupinah iz študije 312-0116

	Idelalizib + R	Placebo + R
Delecija 17p/mutacija <i>TP53</i>	N = 46	N = 49
PFS mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	ND (12,3; ND)	4,0 (3,7; 5,7)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95-odstotni IZ)	84,8 % (71,1; 93,7)	12,2 % (4,6; 24,8)
Nemutirani <i>IGHV</i>	N = 91	N = 93
PFS mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	19,4 (13,9; ND)	5,6 (4,0; 7,2)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95-odstotni IZ)	82,4 % (73,0; 89,6)	15,1 % (8,5; 24,0)
Starost ≥ 65 let	N = 89	N = 83
PFS mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	19,4 (12,3; ND)	5,7 (4,0; 7,3)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95-odstotni IZ)	84,3 % (75,0; 91,1)	16,9 % (9,5; 26,7)

IZ: interval zaupanja; R: rituksimab; N: število oseb na skupino, ND: ni doseženo

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS iz študije 312-0116 (populacija z namenom zdravljenja)



N s tveganjem (dogodki)

Idelalizib + 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)

Polna črta: idelalizib + R (N = 110), prekinjena črta: placebo + R (N = 110)

R: rituksimab; N: število oseb na skupino

Analiza PFS temelji na oceni IRC. Za osebe v skupini placebo + R vključuje povzetek podatke do prvega odmerjanja idelaliziba v podaljšani študiji.

V študijo 101-08/99 je bilo vključenih 64 oseb s predhodno nezdravljenim KLL, vključno s 5 osebami z limfomom majhnih limfocitov (SLL, *small lymphocytic lymphoma*). Osebe so prejemale idelalizib 150 mg dvakrat na dan in 8 tedenskih odmerkov rituksimaba 375 mg/m² BSA. Vrednost ORR je bila 96,9 %, z 12 CR (18,8 %) in 50 PR (78,1 %), vključno s 3 CR in 6 PR pri osebah z delecijo 17p in/ali mutacijo *TP53*, ter 2 CR in 34 PR pri osebah z nemutiranim *IGHV*. Mediana trajanja odziva (DOR, *duration of response*) ni bila dosežena.

Idelalizib v kombinaciji z ofatumumabom

Študija 312-0119 je bila randomizirana, odprta, multicentrična študija 3. faze z vzporednimi skupinami, v kateri je bilo 261 oseb s predhodno zdravljeno KLL, ki so imeli izmerljivo limfadenopatijo, ki je zahtevala zdravljenje in pri katerih je KLL napredovala < 24 mesecev od končanja predhodnega zdravljenja. Osebe so bile randomizirane v razmerju 2 : 1 v skupino, ki je prejela idelalizib 150 mg dvakrat na dan in 12 infundiranj ofatumumaba v 24-tedenskem obdobju, ali skupino, ki je prejela samo 12 infundiranj ofatumumaba v 24-tedenskem obdobju. Prvo infundiranje ofatumumaba je vključevalo odmerek 300 mg in se je nadaljevalo s 7 tedenskimi odmerki 1.000 mg v skupini z idelalizibom + ofatumumabom ali 2.000 mg v skupini, ki je prejela samo ofatumumab, nato pa s 4 odmerki vsake 4 tedne. Idelalizib se je jemal do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Mediana starost je bila 68 let (razpon: od 61 do 74), pri čemer je bilo 64,0 % oseb starih več kot 65 let, 71,3 % je bilo moških, 84,3 % belcev, 63,6 % s stadijem Rai III ali IV in 58,2 % s stadijem Binet C. Večina oseb je imela neugodne citogenetske prognostične dejavnike: 39,5 % je imelo kromosomsko delecijo 17p in/ali mutacijo *TP53* in 78,5 % je imelo nemutirane gene za *IGHV*. Mediani čas od diagnoze je bil 7,7 let. Osebe so imele mediani rezultat CIRS 4. Mediano število predhodnih zdravljenj je bilo 3,0. Primarni opazovani dogodek je bilo PFS. Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednicah 5 in 6. Kaplan-Meierjeva krivulja za PFS je na sliki 2.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti iz študije 312-0119

	Idelalizib + O N = 174	Ofatumumab N = 87
PFS Mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,27 (0,19; 0,39)	
vrednost p	< 0,0001	
ORR* n (%) (95-odstotni IZ)	131 (75,3 %) (68,2; 81,5)	16 (18,4 %) (10,9; 28,1)
Razmerje verjetnosti (95-odstotni IZ)	15,94 (7,8; 32,58)	
vrednost p	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95-odstotni IZ)	153/164 (93,3 %) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9 %) (1,4; 12,2)
Razmerje verjetnosti (95-odstotni IZ)	486,96 (97,91; 2.424,85)	
vrednost p	< 0,0001	
OS Mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	20,9 (20,9; ND)	19,4 (16,9; ND)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,74 (0,44; 1,25)	
vrednost p	0,27	

IZ: interval zaupanja; O: ofatumumab; n: število odzivnih oseb; N: število oseb na skupino; ND: ni doseženo. Analize PFS, celokupne stopnje odziva (ORR, *overall response rate*) in stopnje odziva bezgavk (LNR, *lymph node response rate*) so temeljile na oceni neodvisnega odbora za pregled (IRC, *independent review committee*)
* Vrednost ORR je opredeljena kot delež oseb, ki so dosegle celoviti odziv (CR, *complete response*) ali delni odziv (PR, *partial response*) in pri katerih se je odziv ohranil vsaj 8 tednov.

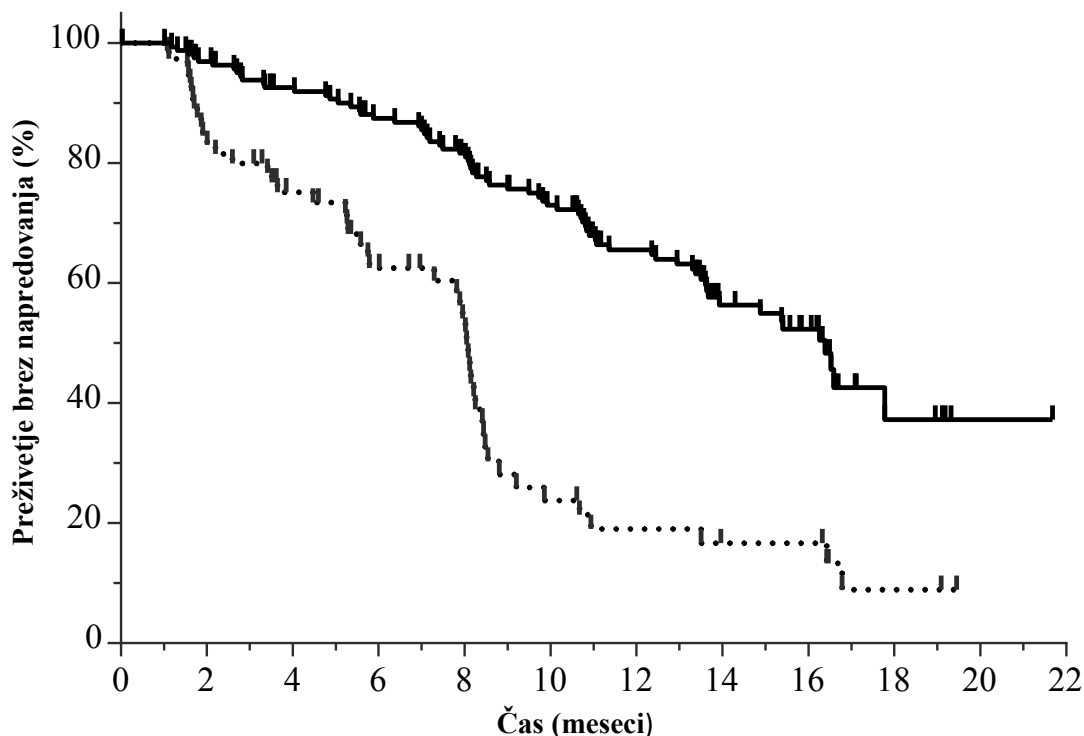
** Vrednost LNR je opredeljena kot delež oseb, ki so dosegle $\geq 50\%$ zmanjšanje vsote zmnožkov največjih navpičnih premerov indikacijskih lezij. V to analizo so bile vključene le osebe, ki so imele oceno ob izhodišču in ≥ 1 oceno po izhodišču, ki jo je bilo mogoče oceniti.

Preglednica 6: Povzetek PFS in stopnje odziva v vnaprej specificiranih podskupinah iz študije 312-0119

	Idelalizib + O	Ofatumumab
Delecija 17p/mutacija TP53	N = 70	N = 33
PFS mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95-odstotni IZ)	72,9 % (60,9; 82,8)	15,2 % (5,1; 31,9)
Nemutirani IGHV	N = 137	N = 68
PFS mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95-odstotni IZ)	74,5 % (66,3; 81,5)	13,2 % (6,2; 23,6)
Starost ≥ 65 let	N = 107	N = 60
PFS mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95-odstotni IZ)	72,0 % (62,5; 80,2)	18,3 % (9,5; 30,4)

IZ: interval zaupanja; O: ofatumumab; N: število oseb na skupino

Slika 2: Kaplan Meierjeva krivulja PFS iz študije 312-0119 (populacija z namenom zdravljenja)



N s tveganjem (dogodki)

Idelalizib + 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)

Polna črta: idelalizib + O (N = 174), prekinjena črta: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: število oseb na skupino

Klinična učinkovitost pri folikularnem limfomu

Varnost in učinkovitost idelaliziba so ocenili v multicentrični klinični študiji z enim krakom (študija 101-09), v katero je bilo zajetih 125 oseb z indolentnim ne-Hodgkinovim limfomom celic B (iNHL, vključno s: FL, n = 72; SLL, n = 28; limfoplazmocitni limfom/Waldenströmova makroglobulinemija [LPL/WM], n = 10; in limfom marginalne cone [MZL, *marginal zone lymphoma*], n = 15). Vse osebe so bile neodzivne na rituksimab, 124 od 125 oseb pa je bilo neodzivnih na vsaj eno od alkilirajočih zdravil. Sto dvanajst (89,6 %) oseb je bilo neodzivnih na svoj zadnji režim zdravljenja pred vstopom v študijo.

Od 125 vključenih oseb jih je bilo 80 (64 %) moških, mediana starost je bila 64 let (razpon: 33 do 87) in 110 (89 %) je bilo belcev. Osebe so prejemale 150 mg idelaliziba peroralno dvakrat na dan do dokazanega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Primarni opazovani dogodek je bila vrednost ORR, opredeljena kot delež oseb, ki je dosegel CR ali PR (na podlagi Revidiranih kriterijev odziva za maligni limfom - *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [Cheson]), in, za osebe z Waldenströmovo makroglobulinemijo, manjši odziv (MR, *minor response*) (na podlagi Ocene odziva za Waldenströmovo makroglobulinemijo - *Response Assessment for Waldenström macroglobulinaemia* [Owen]). DOR je bil sekundarni opazovani dogodek, opredeljen kot čas od prvega dokumentiranega odgovora (CR, PR ali MR) do prvega dokumentiranega napredovanja bolezni ali smrti zaradi katerega koli razloga. Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 7.

Preglednica 7: Povzetek odzivov oseb z FL, zdravljenih z idelalizibom (ocena IRC)

Značilnost	Osebe v študiji n (%)
ORR (folikularni limfom)* 95-odstotni IZ	39 (54,2) 42,0 - 66,0
ORR (vse osebe)* 95-odstotni IZ	71 (56,8) 47,6 - 65,6
Kategorija odziva (folikularni limfom)* CR PR	6 (8,3) 33 (45,8)

IZ: interval zaupanja; n: število odzivnih oseb

* Odziv, kot ga je opredelil neodvisni odbor za pregled (IRC, *independent review committee*), pri čemer je ORR = celovit odziv (CR) + delni odziv (PR).

Mediana DOR za vse osebe je bila 12,5 mesecev (12,5 mesecev za osebe s SLL, ni dosežena za osebe s FL, LPL/WM in MZL). Med 122 osebami z merljivimi bezgavkami ob izhodišču in po izhodišču je 67 oseb (54,9 %) doseglo ≥ 50 -odstotno zmanjšanje od izhodišča glede na vsoto zmnožkov premerov (SPD) indikacijskih lezij. Med osebami, ki se niso odzvale, jih je imelo 10 (8,0 %) napredovalo bolezni kot najboljši odziv, 2 (1,6 %) pa ni bilo mogoče oceniti. Mediani čas OS, vključno z dolgoročnim spremljanjem vseh 125 oseb, je bil 20,3 mesece.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z idelalizibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje novotvorb zrelih celic B (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju enega odmerka idelaliziba so največje koncentracije v plazmi opazili 2 do 4 ure po odmerjanju s hrano in po 0,5 do 1,5 ure na tešče.

Po odmerjanju idelaliziba 150 mg dvakrat na dan sta bila povprečna (razpon) C_{max} in AUC v stanju dinamičnega ravnovesja 1.953 (272; 3.905) ng/ml in 10.439 (2.349; 29.315) ng•h/ml za idelalizib oz. 4.039 (669; 10.897) ng/ml in 39.744 (6.002; 119.770) ng•h/ml za GS-563117. Izpostavljenosti idelalizibu v plazmi (C_{max} in AUC) sta približno sorazmerni z odmerkom med 50 mg in 100 mg in manj kot sorazmerni z odmerkom nad 100 mg.

Učinek hrane

V primerjavi s pogoji na tešče dajanje zgodnje oblike kapsule idelaliziba z obrokom z visoko vsebnostjo maščob ni povzročilo spremembe vrednosti C_{max} , povprečna vrednost AUC_{inf} pa se je povečala za 36 %. Idelalizib se lahko uporablja ne glede na hrano.

Porazdelitev

Idelalizib se pri klinično opaženih koncentracijah 93 % do 94 % veže na beljakovine v človeški plazmi. Povprečno razmerje med koncentracijama v krvi in plazmi je bilo približno 0,5. Navidezni volumen porazdelitve za idelalizib (povprečni) je bil približno 96 l.

Biotransformacija

Idelalizib se primarno presnavlja s pomočjo aldehydne oksidaze in v manjšem obsegu s pomočjo CYP3A in UGT1A4. Njegov primarni in edini cirkulirajoči presnovek, GS-563117, je proti P3Kδ neaktiven.

Izločanje

Končni razpolovni čas izločanja idelaliziba je bil 8,2 (razpon: 1,9; 37,2) uri in navidezni očistek idelaliziba je bil 14,9 (razpon: 5,1; 63,8) l/h po peroralnem dajanju idelaliziba 150 mg dvakrat na dan. Po peroralnem dajanju enega 150 mg odmerka s [¹⁴C] označenega idelaliziba se ga je približno 78 % izločilo v blatu in približno 15 % v urinu. Nespremenjeni idelalizib je predstavljal 23 % skupne radioaktivnosti, izločene v urinu v 48-urnem obdobju, in 12 % skupne radioaktivnosti, izločene v blatu v 144-urnem obdobju.

Podatki o medsebojnem delovanju *in vitro*

Podatki *in vitro* kažejo, da idelalizib ni zaviralec presnovnih encimov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A ali UGT1A1 ali prenašalcev OAT1, OAT3 ali OCT2.

GS-563117 ni zaviralec presnovnih encimov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali UGT1A1 ali prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ali OCT2.

Posebne skupine bolnikov

Spol in rasa

Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da spol in rasa nimata klinično pomembnega učinka na izpostavljenost idelalizibu ali GS-563117.

Starejši bolniki

Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da starost nima klinično pomembnega učinka na izpostavljenost idelalizibu ali GS-563117, vključno s starejšimi osebami (65 let in več), v primerjavi z mlajšimi osebami.

Ledvična okvara

Pri zdravih osebah in osebah s hudo ledvično okvaro (ocenjeni CrCl 15 do 29 ml/min) so opravili študijo farmakokinetike in varnosti idelaliziba. Po enem 150 mg odmerku pri osebah s hudo ledvično okvaro v primerjavi z zdravimi osebami niso opazili klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti idelalizibu ali GS-563117.

Jetrna okvara

Pri zdravih osebah in pri osebah z zmerno (razred B po Child-Pughu) in hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu) so izvedli študijo farmakokinetike in varnosti idelaliziba. Po enem 150 mg odmerku je bila vrednost AUC za idelalizib (skupni, tj. vezan in nevezan) ~60 % višja pri zmerni in hudi okvari v primerjavi z ustrežno kontrolno skupino. Vrednost AUC idelaliziba (nevezanega) je bila po

upoštevanju razlik pri vezavi na beljakovine ~ 80 (1,8-krat) % višja pri zmerni in ~ 152 % (2,5-krat) višja pri hudi okvari v primerjavi z ustrežno kontrolno skupino.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike idelaliziba pri pediatričnih osebah niso ugotavljali (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Idelalizib je povzročil izginjanje limfoidov v vranici, priželjcu, bezgavkah in limfoidnem tkivu, povezanem s črevesjem. Na splošno so bili predeli, odvisni od limfocitov B, bolj prizadeti, kot predeli, odvisni od limfocitov T. Pri podganah lahko idelalizib povzroči zaviranje odzivov protiteles, odvisnih od limfocitov T. Vendar pa idelalizib ni zaviral normalnega odziva gostitelja na bakterijo *Staphylococcus aureus* in ni poslabšal mielosupresivnega učinka ciklofosfamida. Smatrajo, da idelalizib nima široke imunosupresivne aktivnosti.

Idelalizib je povzročil vnetne spremembe pri podganah in psih. V do 4 tedne trajajočih študijah pri podganah in psih so pri izpostavljenosti, ki je bila 7- oz. 5-krat večja kot je izpostavljenost človeka na podlagi AUC, opazili jetrno nekrozo. Povečanje transaminaze v serumu je bilo pri psih soodvisno od jetrne nekroze, pri podganah pa tega niso opazili. V študijah pri podganah ali psih, ki so trajale 13 tednov in več, niso opazili okvar jeter ali kroničnega povečanja transaminaze.

Genotoksičnost

Idelalizib v testih mutageneze na mikrobih (Amesov test) ni povzročil mutacij, v testu kromosomskih aberacij *in vitro* pri človeških limfocitih periferne krvi ni bil klastogen in v študiji s podganjimi mikronukleusi *in vivo* ni bil genotoksičen.

Kancerogenost

Kancerogeni potencial idelaliziba so ocenili v 26-tedenski študiji na transgenih miših RasH2 in 2-letni študiji na podganah. Pri izpostavljenostih do 1,4/7,9-kratne izpostavljenosti (samci/samice) pri miših v primerjavi z izpostavljenostmi pri bolnikih s hematološkimi malignostmi, ki so prejeli priporočeni odmerki 150 mg dvakrat na dan, idelalizib ni bil kancerogen. Pri samcih podgan so ob 0,4-kratni izpostavljenosti v primerjavi s človeško izpostavljenostjo pri priporočenem odmerku opazili od odmerka odvisno povečanje tumorjev celic pankreasnih otočkov z majhno incidenco; pri samicah podgan pri 0,62-kratni meji izpostavljenosti podobnega učinka niso opazili.

Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

V študiji razvoja zarodka in ploda pri podganah so opazili večjo izgubo po ugnezditvi, deformacije (odsotnost repnih vretenc in v nekaterih primerih tudi križnih vretenc), spremembe v razvoju okostja in nižjo telesno maso zarodkov. Deformacije so opazili pri izpostavljenostih, ki so bile od 12-krat večje kot je izpostavljenosti človeka na podlagi AUC. Učinkov na razvoj zarodka in ploda niso preučili pri drugih živalskih vrstah.

Degeneracije semenskih kanalov v modih so pri psih in podganah opazili v študijah s ponavljajočimi odmerki, ki so trajale od 2 do 13 tednov, ne pa tudi v študijah, ki so trajale 26 tednov ali dlje. V študiji plodnosti pri podganjih samcih so opazili zmanjšanje mase obmodkov in mod, vendar pa niso opazili neželenih učinkov na parametre parjenja ali plodnosti oz. degeneracije ali izgube spermatogeneze. Pri podganah plodnost samic ni bila prizadeta.

Fototoksičnost

Ocenitev potenciala za fototoksičnost v embrionski celični liniji fibroblastov miši BALB/c 3T3 za idelalizib ni bila sklepčna zaradi citotoksičnosti testa *in vitro*. Glavni presnovek, GS-563117, lahko okrepi fototoksičnost, ko so celice hkrati izpostavljene UVA svetlobi. Obstaja potencialno tveganje, da bi lahko idelalizib, prek svojega glavnega presnovka, GS-563117, povzročil fotosenzitivnost pri zdravljenih bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza (E463)
premreženi natrijev karmelozat
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat

Filmska obloga

polivinilalkohol (E1203)
makrogol 3350 (E1521)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553B)
sončno rumeno FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka, narejena iz polietilena visoke gostote (HDPE, *high density polyethylene*), zaprta z za otroke varno zaporko iz polipropilena, vsebuje 60 filmsko obloženih tablet in poliestrsko vato.

Ena škatla vsebuje 1 plastenko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/938/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. september 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Zydelig 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg idelaliziba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Rožnata, ovalna, filmsko obložena tableta z merami 10,0 mm x 6,8 mm, ki ima na eni strani vtisnjeno oznako "GSI" in na drugi strani "150".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zydelig je indicirano v kombinaciji z monoklonskim protitelesom proti CD20 (rituksimabom ali ofatumumabom) za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (KLL):

- ki so se pred tem vsaj enkrat zdravili (glejte poglavje 4.4), ali
- kot zdravilo prve izbire ob prisotnosti delecije 17p ali mutacije *TP53* pri bolnikih, za katere ni primerno nobeno drugo zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Zydelig je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s folikularnim limfomom (FL), neodzivnim na dve predhodni obliki zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Zydelig mora voditi zdravnik z izkušnjami pri uporabi zdravil proti raku.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Zydelig je 150 mg peroralno dvakrat na dan. Z zdravljenjem je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Zydelig v roku 6 ur, ko ga običajno vzame, mora bolnik vzeti izpuščeni odmerek takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljevati z običajnim režimom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek za več kot 6 ur, naj bolnik ne nadomesti izpuščenega odmerka in nadaljuje z jemanjem po običajnem režimu odmerjanja.

Prilagajanje odmerka

Povečanje jetrnih transaminaz

Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba začasno ustaviti, če se pojavi povečanje aminotransferaze 3. ali 4. stopnje (alanin aminotransferaza [ALT]/aspartat aminotransferaza [AST] > 5 x zgornja meja normalne vrednosti [ULN, *upper limit of normal*]). Ko se vrednosti vrnejo na 1. ali nižjo stopnjo (ALT/AST ≤ 3 x ULN), se lahko zdravljenje nadaljuje z odmerkom 100 mg dvakrat na dan.

Če se ta dogodek ne pojavi ponovno, se lahko odmerek po presoji lečečega zdravnika ponovno poveča na 150 mg dvakrat na dan.

Če se dogodek ponovi, je treba zdravljenje z zdravilom Zydelig začasno ustaviti, dokler se vrednosti ne vrnejo na 1. ali nižjo stopnjo, nato naj se po presoji zdravnika nadaljuje z jemanjem 100 mg dvakrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Driska/kolitis

Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba začasno ustaviti, če se pojavi driska/kolitis 3. ali 4. stopnje. Ko se driska/kolitis vrne na 1. ali nižjo stopnjo, se lahko zdravljenje nadaljuje z odmerkom 100 mg dvakrat na dan. Če se driska/kolitis ne ponovi, se lahko odmerek po presoji lečečega zdravnika ponovno poveča na 150 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.8).

Pnevmonitis

Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba pri sumu na pnevmonitis začasno ustaviti. Ko je pnevmonitis minil in če je ponovno zdravljenje ustrezno, se lahko razmisli o nadaljevanju zdravljenja z odmerkom 100 mg dvakrat na dan. Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba trajno prekiniti v primeru zmerne ali hudega simptomatskega pnevmonitisa ali organizirajoče pljučnice (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Izpuščaj

Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba začasno ustaviti, če se pojavi izpuščaj 3. ali 4. stopnje. Ko se izpuščaj vrne na 1. ali nižjo stopnjo, se lahko zdravljenje nadaljuje z odmerkom 100 mg dvakrat na dan. Če se izpuščaj ne ponovi, se lahko odmerek po presoji lečečega zdravnika ponovno poveča na 150 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.8).

Nevtropenija

Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba začasno ustaviti pri bolnikih z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC) pod 500 na mm^3 . ANC je treba spremljati najmanj enkrat tedensko, dokler ni ANC ≥ 500 na mm^3 , nato se zdravljenje lahko nadaljuje s 100 mg dvakrat dnevno (glejte poglavje 4.4).

ANC 1.000 do < 1.500/ mm^3	ANC 500 do < 1.000/ mm^3	ANC < 500/ mm^3
Vzdržujte odmerjanje zdravila Zydelig.	Vzdržujte odmerjanje zdravila Zydelig. Spremljajte ANC najmanj enkrat tedensko.	Prekinite odmerjanje zdravila Zydelig. ANC spremljajte najmanj enkrat tedensko, dokler ni ANC $\geq 500/\text{mm}^3$, nato lahko nadaljujete z odmerjanjem zdravila Zydelig 100 mg dvakrat dnevno.

Posebne populacije bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih (starost ≥ 65 let) odmerka ni treba posebej prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Pri uvedbi zdravljenja z zdravilom Zydelig pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati, vendar se priporoča intenzivnejše spremljanje neželenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Ni dovolj podatkov za priporočila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro. Zato se pri dajanju zdravila Zydelig tej populaciji priporoča previdnost in intenzivnejše spremljanje neželenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Zydelig pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Zydelig je za peroralno uporabo. Bolnikom je treba naročiti, da naj pogoltnejo celo tableto. Filmsko obložene tablete se ne sme žvečiti ali zdrobiti. Filmsko obložena tableta se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in posebni previdnostni ukrepi

Resne okužbe

Zdravljenja z zdravilom Zydelig se ne sme uvesti pri bolnikih s kakršnimi koli znaki prisotne sistemske bakterijske, glivične ali virusne okužbe.

Pri idelalizibu so se pojavile resne in smrtne okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami, kot sta pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PJP), in okužba s citomegalovirusom (CMV). Ves čas zdravljenja z idelalizibom in v obdobju 2 do 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja je treba vsem bolnikom dajati profilakso za PJP. Trajanje profilakse po zdravljenju mora biti odvisno od zdravniške presoje in lahko upošteva dejavnike tveganja bolnika, kot sta sočasno zdravljenje s kortikosteroidi in dolgotrajna nevtropenija (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih je treba ves čas zdravljenja spremljati respiratorne znake in simptome. Bolnike je treba opozoriti, da morajo nemudoma poročati o novih respiratornih simptomih.

Pri bolnikih s pozitivno serologijo za CMV na začetku zdravljenja z idelalizibom ali pri bolnikih z drugimi znaki zgodovine okužbe s CMV se priporoča izvajanje rednih kliničnih in laboratorijskih pregledov za okužbo s CMV. Bolnike z viremijo CMV brez povezanih kliničnih znakov okužbe s CMV je treba natančno spremljati. Pri bolnikih z znaki viremije CMV in kliničnimi znaki okužbe s CMV je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z idelalizibom, dokler okužba ne izgine. Če je ocenjeno, da bi bile koristi nadaljevanja zdravljenja z idelalizibom večje od tveganj, je treba razmisliti o izvedbi predbolezenskega zdravljenja CMV.

Po uporabi idelaliziba so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) ob predhodnem ali sočasnem zdravljenju z imunosupresivi, ki so povezani s PML. Zdravniki morajo upoštevati PML pri postavljanju diferencialne diagnoze pri bolnikih, pri katerih se novi nevrološki, kognitivni ali vedenjski znaki ali simptomi pojavijo ali poslabšajo. Če obstaja sum, da je prisotna PML, so potrebne ustrezne diagnostične ocene in prekinitve zdravljenja, dokler se PML ne izključi. Ob vsakršnem dvomu je treba razmisliti o napotitvi k nevrologu in ustreznih diagnostičnih ukrepih za PML, vključno s slikanjem z magnetno resonanco, po možnosti s kontrastom, preiskavo za določanje prisotnosti DNA virusa JC v cerebrospinalni tekočini (CSF) in ponovnimi nevrološki ocenami.

Nevtropenija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z idelalizibom, se je med zdravljenjem pojavila nevtropenija 3. ali 4. stopnje, vključno s febrilno nevtropenijo. Pri vseh bolnikih je treba prvih 6 mesecev zdravljenja z idelalizibom najmanj vsaka 2 tedna spremljati krvno sliko, pri bolnikih z ANC pod 1.000 na mm³ pa najmanj enkrat tedensko (glejte poglavje 4.2).

Hepatotoksičnost

V kliničnih študijah z idelalizibom so opazili povečanja ravni ALT in AST 3. in 4. stopnje (> 5 x ULN). Poročali so tudi o hepatocelularnih poškodbah, vključno z odpovedjo jeter. Povišanje jetrnih transaminaz so običajno opazili v prvih 12 tednih zdravljenja in je bilo reverzibilno po prekinitvi odmerjanja (glejte poglavje 4.2). Povišanje ravni ALT/AST se je ponovno pojavilo pri 26 % bolnikov, ki so ponovno začeli jemati idelalizib z nižjim odmerkom. Zdravljenje z zdravilom Zydelig je treba prekiniti v primeru povečanja ravni ALT/AST 3. in 4. stopnje ter opazovati funkcijo jeter. Z zdravljenjem se lahko nadaljuje z nižjim odmerkom, ko se vrednosti vrnejo na 1. stopnjo ali nižje (ALT/AST ≤ 3 x ULN).

Pri vseh bolnikih je treba prve 3 mesece zdravljenja vsaka 2 tedna spremljati vrednosti ALT, AST in skupnega bilirubina, nato pa kot je klinično indicirano. Pri pojavu povečanja vrednosti ALT in/ali AST 2. ali višje stopnje je treba spremljati bolnikove vrednosti ALT, AST in skupnega bilirubina vsak teden, dokler se vrednosti ne vrnejo na 1. ali nižjo stopnjo.

Driska/kolitis

Primeri hudega z zdravilom povezanega kolitisa so se pojavili relativno pozno (mesece) po začetku zdravljenja, včasih s hitrim poslabšanjem, vendar so minili v nekaj tednih po prekinitvi odmerjanja in dodatnem simptomatskem zdravljenju (npr. zdravila proti vnetju, kot je enterični budesonid).

Izkušnje z zdravljenjem bolnikov z vnetno boleznijo črevesja v anamnezi so zelo omejene.

Pnevmonitis in organizirajoča pljučnica

Pri uporabi idelaliziba so poročali o primerih pnevmonitisa in organizirajoče pljučnice (z nekaj smrtnimi izidi). Pri bolnikih z resnimi pljučnimi dogodki je treba uporabo idelaliziba prekiniti in bolnika oceniti za obrazložitev etiologijo. Če se vzpostavi diagnoza zmerne ali hudega simptomatskega pnevmonitisa ali organizirajoče pljučnice, je treba uvesti ustrezno zdravljenje in trajno prekiniti uporabo idelaliziba.

Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza

Poročali so o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN) s smrtnimi izidi, ko so idelalizib dajali sočasno z drugimi zdravili, povezanimi s tema sindromoma. Pri sumu na SJS ali TEN je treba idelalizib nemudoma prekiniti in bolnika ustrezno zdraviti.

Induktorji CYP3A

Izpostavljenost idelalizibu se lahko zmanjša pri sočasni uporabi z induktorji CYP3A, kot so rifampicin, fenitoin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*) ali karbamazepin. Ker lahko zmanjšanje koncentracij idelaliziba v plazmi zmanjša učinkovitost, se je treba sočasnemu dajanju zdravila Zydelig z zmernimi ali močnimi induktorji CYP3A izogniti (glejte poglavje 4.5).

Substrati CYP3A

Primarni presnovek idelaliziba, GS-563117, je močan zaviralec CYP3A4. Zato lahko idelalizib medsebojno deluje z zdravili, ki jih CYP3A presnavlja, kar lahko povzroči povečane koncentracije drugih zdravil v serumu (glejte poglavje 4.5). Pri sočasni uporabi idelaliziba z drugimi zdravili je treba upoštevati povzetek glavnih značilnosti zdravila za druga zdravila glede priporočil o sočasni uporabi z zaviralci CYP3A4. Sočasnemu zdravljenju z idelalizibom in substrati CYP3A, ki povzročajo resne in/ali življenjsko ogrožajoče neželene učinke (npr. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimoizid, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam), se je treba izogniti in uporabiti alternativna zdravila, ki so manj občutljiva na zaviranje CYP3A4, če je mogoče.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter se priporoča intenzivnejše spremljanje neželenih učinkov, saj je pričakovati, da bo izpostavljenost pri teh bolnikih povečana, zlasti pri bolnikih s hudo jetrno okvaro. Bolniki s hudo jetrno okvaro niso bili vključeni v klinične študije idelaliziba. Pri dajanju zdravila Zydelig tej populaciji se priporoča previdnost.

Kronični hepatitis

Idelaliziba niso preučili pri bolnikih s kroničnim aktivnim hepatitisom, vključno z virusnim hepatitisom. Pri dajanju zdravila Zydelig bolnikom z aktivnim hepatitisom je potrebna previdnost.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem idelaliziba in še 1 mesec po prenehanju zdravljenja uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6). Ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, morajo dodati pregradno metodo kot drugo obliko kontracepcije, saj trenutno ni znano, ali lahko idelalizib zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Idelalizib se primarno presnavlja s pomočjo aldehidne oksidaze in v manjšem obsegu s pomočjo CYP3A in glukuronidacije (UGT1A4). Njegov primarni presnovek je GS-563117, ki ni farmakološko aktiven. Idelalizib in GS-563117 sta substrata P-gp in BCRP.

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko idelaliziba

Induktorji CYP3A

V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil so ugotovili, da je sočasno dajanje enega odmerka 150 mg idelaliziba z rifampicinom (močan induktor CYP3A) povzročilo ~75-odstotno zmanjšanje AUC_{inf} idelaliziba. Sočasnemu dajanju zdravila Zydelig z zmernimi ali močnimi induktorji CYP3A, kot so rifampicin, fenitoin, šentjanževka ali karbamazepin, se je treba izogniti, saj lahko to zmanjša učinkovitost (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci CYP3A/P-gp

V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil so ugotovili, da je sočasno dajanje enega odmerka 400 mg idelaliziba s ketokonazolom 400 mg enkrat na dan (močan zaviralec CYP3A, P-gp in BCRP) povzročilo 26-odstotno zmanjšanje C_{max} in 79-odstotno povečanje AUC_{inf} idelaliziba. Smatrajo, da prilagoditev začetnega odmerka idelaliziba pri sočasnem dajanju z zaviralci CYP3A/P-gp ni potrebna, vendar se priporoča intenzivnejše spremljanje neželenih učinkov.

Učinek idelaliziba na farmakokinetiko drugih zdravil

Substrati CYP3A

Primarni presnovek idelaliziba, GS-563117, je močan zaviralec CYP3A. V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil so ugotovili, da je sočasno dajanje idelaliziba z midazolomom (občutljiv substrat CYP3A) povzročilo ~140-odstotno povečanje C_{max} in ~440-odstotno povečanje AUC_{inf} midazolama, ker GS-563117 zavira CYP3A. Sočasno dajanje idelaliziba s substrati CYP3A lahko poveča njihovo sistemsko izpostavljenost in poveča ali podaljša njihovo terapevtsko aktivnost in neželene učinke. *In vitro* je bilo zaviranje CYP3A4 ireverzibilno, zato se pričakuje, da bo vrnitev na normalno encimsko aktivnost trajala več dni po prenehanju dajanja idelaliziba.

Možna medsebojna delovanja idelaliziba in sočasno dajanih zdravil, ki so substrati CYP3A, so naštetja v preglednici 1 (povečanje je označeno z "↑"). Seznam ni izčrpen in velja samo kot smernica. Na splošno je treba za priporočila glede sočasnega dajanja z zaviralci CYP3A4 upoštevati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 1: Medsebojna delovanja med idelalizibom in drugimi zdravili, ki so substrati CYP3A

Zdravilo	Pričakovani učinek idelaliziba na ravni zdravila	Klinično priporočilo pri sočasnem dajanju z idelalizibom
ANTAGONISTI ADRENORECEPTORJEV ALFA 1		
alfuzosin	↑ koncentracij v serumu	Idelaliziba se ne sme dati sočasno z alfuzosinom.

Zdravilo	Pričakovani učinek idelaliziba na ravni zdravila	Klinično priporočilo pri sočasnem dajanju z idelalizibom
ANALGETIKI		
fentanil, alfentanil, metadon, buprenorfin/nalokson	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se skrbno spremljanje neželenih učinkov (npr. respiratorna depresija, sedacija).
ANTIARITMIKI		
amiodaron, kinidin	↑ koncentracij v serumu	Idelaliziba se ne sme dati sočasno z amiodaronom in kinidinom.
bepriidil, dizopiramid, lidokain	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se klinično spremljanje.
ZDRAVILA PROTI RAKU		
zaviralci tirozin kinaze, kot so dasatinib in nilotinib, tudi vinkristin in vinblastin	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se skrbno spremljanje prenašanja teh zdravil proti raku.
ANTIKOAGULANTI		
varfarin	↑ koncentracij v serumu	Pri sočasnem dajanju in po prekinitvi zdravljenja z idelalizibom se priporoča spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (<i>International Normalised Ratio</i> , INR).
ANTI KONVULZIVI		
karbamazepin	↑ koncentracij v serumu	Spremljati je treba ravni antikonvulzivov.
ANTIDEPRESIVI		
trazodon	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se skrbno titriranje odmerka antidepresiva in spremljanje odziva na antidepresiv.
ZDRAVILA PROTI PROTINU		
kolhicin	↑ koncentracij v serumu	Morda bo treba odmerek kolhicina zmanjšati. Bolnikom z ledvično ali jetrno okvaro se idelaliziba ne sme dati sočasno s kolhicinom.
ANTIHIPERTENZIVI		
amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nikardipin	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se klinično spremljanje terapevtskega učinka in neželenih učinkov.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Antimikotiki		
ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se klinično spremljanje.
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifabutin	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se povečano spremljanje neželenih učinkov rifabutina, vključno z nevtropenijo in uveitisom.
Zaviralci proteaze HCV		
boceprevir, telaprevir	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se klinično spremljanje.

Zdravilo	Pričakovani učinek idelaliziba na ravni zdravila	Klinično priporočilo pri sočasnem dajanju z idelalizibom
Makrolidni antibiotiki		
klaritromicin, telitromicin	↑ koncentracij v serumu	Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali blago ledvično okvaro (očistek kreatinina [$\text{CrCl} - \text{creatinine clearance}$] 60–90 ml/min) prilagoditev odmerka klaritromicina ni potrebna. Pri bolnikih s $\text{CrCl} < 90$ ml/min se priporoča klinično spremljanje. Pri bolnikih s $\text{CrCl} < 60$ ml/min je treba razmisliti o uporabi alternativnega zdravila za zdravljenje okužb z bakterijami. Za telitromicin se priporoča klinično spremljanje.
ANTIPSIHOTIKI/NEVROLEPTIKI		
kvetiapin, pimozid	↑ koncentracij v serumu	Idelaliziba se ne sme dati sočasno s kvetiapihom ali pimozidom. Razmisli se lahko o dajanju alternativnih zdravil, kot je olanzapin.
ANTAGONISTI RECEPTORJEV ENDOTELINA		
bosentan	↑ koncentracij v serumu	Potrebna je previdnost, bolnike pa je treba skrbno spremljati zaradi toksičnosti, povezane z bosentanom.
ERGOT ALKALOIDI		
ergotamin, dihidroergotamin	↑ koncentracij v serumu	Idelaliziba se ne sme dati sočasno z ergotaminom ali dihidroergotaminom.
ZDRAVILA, KI VPLIVAJO NA GASTROINTESTINALNO MOTILITETO		
cisaprid	↑ koncentracij v serumu	Idelaliziba se ne sme dati sočasno s cisapridom.
GLUKOKORTIKOIDI		
Inhalirani/nazalni kortikosteroidi: budezonid, flutikazon	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se klinično spremljanje.
peroralni budezonid	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se klinično spremljanje glede povečanih znakov/simptomov učinkov kortikosteroida.
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG CO-A		
lovastatin, simvastatin	↑ koncentracij v serumu	Idelaliziba se ne sme dati sočasno z lovastatinom ali simvastatinom.
atorvastatin	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se klinično spremljanje in lahko se razmisli o nižjem začetnem odmerku atorvastatina. Alternativno se lahko razmisli o prehodu na pravastatin, rosuvastatin ali pitavastatin.
IMUNOSUPRESIVI		
ciklosporin, sirolimus, takrolimus	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se terapevtsko spremljanje.

Zdravilo	Pričakovani učinek idelaliziba na ravni zdravila	Klinično priporočilo pri sočasnem dajanju z idelalizibom
INHALIRANI AGONISTI BETA		
salmeterol	↑ koncentracij v serumu	Sočasno dajanje salmeterola in idelaliziba se ne priporoča. Kombinacija lahko povzroči večje tveganje za kardiovaskularne neželene učinke, povezane s salmeterolom, vključno s podaljšanjem QT, palpitacijami in sinusno tahikardijo.
ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE		
sildenafil	↑ koncentracij v serumu	Za pljučno arterijsko hipertenzijo: Idelaliziba se ne sme dati sočasno s sildenafilom.
tadalafil	↑ koncentracij v serumu	Pri sočasnem dajanju tadalafila z idelalizibom je potrebna previdnost, vključno z razmislekom o zmanjšanju odmerka. Za erektilno disfunkcijo:
sildenafil, tadalafil	↑ koncentracij v serumu	Pri predpisovanju sildenafil ali tadalafila z idelalizibom je potrebna posebna previdnost in razmisli se lahko o zmanjšanju odmerka s povečanim spremljanjem neželenih učinkov.
SEDATIVI/HIPNOTIKI		
midazolam (peroralni), triazolam	↑ koncentracij v serumu	Idelaliziba se ne sme dati sočasno z midazolamom (peroralnim) ali triazolamom.
bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ koncentracij v serumu	Priporoča se spremljanje koncentracij sedativov/hipnotikov in razmisli se lahko o zmanjšanju odmerka.

Substrati CYP2C8

In vitro je idelalizib zaviral in induciral CYP2C8, vendar ni znano, ali to velja tudi za učinek *in vivo* na substrate CYP2C8. Previdnost se svetuje pri uporabi zdravila Zydelig skupaj z zdravili z ozkim terapevtskim indeksom, ki so substrati CYP2C8 (paklitaksel).

Substrati inducibilnih encimov (npr. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 in UGT)

In vitro je bil idelalizib induktor številnih encimov, tveganja za zmanjšanje izpostavljenosti in s tem manjše učinkovitosti substratov inducibilnih encimov, kot so CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 in UGT, pa ni mogoče izključiti. Previdnost se svetuje pri uporabi zdravila Zydelig skupaj z zdravili z ozkim terapevtskim indeksom, ki so substrati teh encimov (varfarin, fenitoin, S-mefenitoin).

Substrati BCRP, OATP1B1, OATP1B3 in P-gp

Sočasno dajanje več odmerkov idelaliziba 150 mg dvakrat na dan zdravim osebam je povzročilo primerljive izpostavljenosti za rosuvastatin (AUC 90 % IZ: 87, 121) in digoksin (AUC 90 % IZ: 98, 111), kar kaže, da naj idelalizib ne bi klinično pomembno zaviral BCRP, OATP1B1/1B3 ali systemskega P-gp. Tveganja za zaviranje P-gp v prebavilih, ki bi lahko povzročilo večjo izpostavljenost substratov, občutljivih za črevesni P-gp, kot je dabigatran eteksilat, ni mogoče izključiti.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Na podlagi izsledkov pri živalih lahko idelalizib škoduje plodu. Ženske med jemanjem zdravila Zydelig in še 1 mesec po prenehanju zdravljenja ne smejo zanositi. Zato morajo ženske v rodni dobi med jemanjem zdravila Zydelig in še 1 mesec po prenehanju zdravljenja uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo. Trenutno ni znano, ali lahko idelalizib zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov, zato morajo ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, dodati pregradno metodo kot drugo obliko kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi idelaliziba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Zydelig ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se idelalizib in njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom Zydelig je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatki o vplivu idelaliziba na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Študije na živalih kažejo na možne škodljive učinke idelaliziba na plodnost in razvoj zarodka (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zydelig nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ocena neželenih učinkov temelji na dveh študijah 3. faze (študiji 312-0116 in študiji 312-0119) in šestih študijah 1. in 2. faze. Študija 312-0116 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, v kateri je 110 oseb s predhodno zdravljeno KLL prejelo idelalizib + rituksimab. Poleg tega je 86 oseb iz te študije, ki so bili randomizirani za prejemanje placeba + rituksimaba, v podaljšani študiji (študija 312-0117) nadaljevalo s prejemanjem samostojnega idelaliziba. Študija 312-0119 je bila randomizirana, kontrolirana, odprta študija, v kateri je 173 oseb s predhodno zdravljeno KLL prejelo idelalizib + ofatumumab. V študijah 1. in 2. faze so ocenili varnost idelaliziba pri skupaj 535 osebah s hematološkimi malignostmi, vključno s 399 osebami, ki so prejemale idelalizib (kateri koli odmerki) kot edino zdravilo, in 136 osebami, ki so idelalizib prejemale v kombinaciji z monoklonskim protitelesom proti CD20 (rituksimabom ali ofatumumabom).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali z idelalizibom samim ali v kombinaciji z monoklonskimi protitelesi proti CD20 (rituksimabom ali ofatumumabom), so navedeni v preglednici 2. Neželeni učinki so naštetih po organskih sistemih in pogostnostjo. Pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do

< 1/100), redki ($\geq 1/10.000$ do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v kliničnih študijah pri osebah s hematološkimi malignostmi, ki so dobivali idelalizib

Neželeni učinek	Katera koli stopnja	≥ 3 . stopnja
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		
okužbe (vključno s pljučnico, povzročeno s <i>Pneumocystis jirovecii</i> , in okužbo s CMV)*	zelo pogosti	zelo pogosti
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		
nevtropenija	zelo pogosti	zelo pogosti
limfocitoza**	zelo pogosti	pogosti
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		
pnevmonitis	pogosti	pogosti
organizirajoča pljučnica	občasni	občasni
<i>Bolezni prebavil</i>		
driska/kolitis	zelo pogosti	zelo pogosti
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		
povečanje transaminaze	zelo pogosti	zelo pogosti
hepatocelularna poškodba	pogosti	pogosti
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		
izpuščaj***	zelo pogosti	pogosti
Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza	redki	redki
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		
pireksija	zelo pogosti	pogosti
<i>Preiskave</i>		
povečanje trigliceridov	zelo pogosti	pogosti

* Obsega oportunistične okužbe ter bakterijske in virusne okužbe, kot so pljučnica, bronhitis in sepsa.

** Brez prisotnosti drugih kliničnih rezultatov naj se z idelalizibom povzročene limfocitoze ne šteje za progresivno bolezen (glejte poglavje 5.1).

*** Vključuje prednostne izraze eksfoliativni dermatitis, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, makularni izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, papularni izpuščaj, pruritični izpuščaj, kožna motnja in eksfoliativni izpuščaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe (glejte poglavje 4.4)

V primerjavi s kontrolnimi kraki kliničnih študij idelaliziba je bilo večje pogostosti okužb na splošno, vključno z okužbami 3. in 4. stopnje, opaziti v krakih z idelalizibom. Najbolj pogosto je bilo opaziti okužbe dihal in septične dogodke. V mnogih primerih patogen ni bil prepoznan, vendar pa so bili med prepoznanimi patogeni tako konvencionalni kot oportunistični patogeni, vključno s PJP in CMV. Skoraj do vseh okužb s PJP, vključno s smrtnimi primeri, je prišlo ob odsotnosti profilakse za PJP. Obstajajo primeri PJP po prenehanju zdravljenja z idelalizibom.

Izpuščaj

Izpuščaj je bil na splošno blag do zmeren in je povzročil prekinitve zdravljenja pri 1,7 % oseb. V študijah 312-0116/0117 in 312-0119 se je izpuščaj (o njem so poročali kot o eksfoliativnem dermatitisu, izpuščaju, eritematoznem izpuščaju, generaliziranem izpuščaju, makularnem izpuščaju, makulopapularnem izpuščaju, papularnem izpuščaju, pruritičnem izpuščaju in kožni motnji) pojavil pri 28,3 % oseb, ki so prejemale idelalizib + monoklonsko protitelo proti CD20 (rituksimab ali ofatumumab), in pri 7,7 % oseb, ki so prejemale samo monoklonsko protitelo proti CD20 (rituksimab ali ofatumumab). Od teh je imelo 4,9 % oseb, ki so prejemale idelalizib + monoklonsko protitelo proti CD20 (rituksimab ali ofatumumab), in 1,0 % oseb, ki so prejemale samo monoklonsko protitelo proti CD20 (rituksimab ali ofatumumab), izpuščaj 3. stopnje, nobena oseba pa ni imela neželenega učinka

4. stopnje. Običajno je izpuščaj izzvenel z zdravljenjem (npr. topikalni in/ali peroralni steroidi, difenhidramin) in prekinitvijo odmerjanja v hudih primerih (glejte poglavje 5.3, fototoksičnost).

Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.4)

Redko so poročali o primerih SJS in TEN, ko so idelalizib dajali sočasno z drugimi zdravili, povezanimi s tema sindromoma (bendamustin, rituksimab, alopurinol in amoksicilin). SJS ali TEN sta se pojavila v enem mesecu od te kombinacije zdravil in prišlo je do smrtnih izidov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka je treba pri bolniku nadzorovati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje prevelikega odmerka z zdravilom Zydelig je sestavljeno iz splošnih podpornih ukrepov, ki vključujejo spremljanje vitalnih znakov in opazovanje kliničnega stanja bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: **L01XX47**

Mehanizem delovanja

Idelalizib zavira fosfatidilinozitol 3-kinazo p110 δ (PI3K δ), ki je pri malignostih B-celic hiperaktivna in osrednjega pomena za več poti prenosa signalov, ki so gonilo proliferacije, preživetja, zadrževanja in zastoja malignih celic v limfnih tkivih in kostnem mozgu. Idelalizib je selektivni zaviralec adenozin 5'-trifosfata (ATP), ki se veže na katalitično domeno PI3K δ , kar povzroči zaviranje fosforilacije fosfatidilinozitola, glavnega lipidnega sekundarnega obveščevalca, in prepreči fosforilacijo Akt (proteinske kinaze B).

Idelalizib povzroči apoptozo in zavira proliferacijo celičnih linij, ki nastajajo iz malignih celic B in v celicah primarnega tumorja. Z zaviranjem prenosa signalov hemokinskih receptorjev CXCR4 in CXCR5, ki jih povzročita hemokina CXCL12 oz. CXCL13, idelalizib zavira zadrževanje in zastoj malignih celic B v mikrookolju tumorja, vključno z limfnimi tkivi in kostnim mozgom.

Klinične študije niso prinesle razlag glede mehanizma razvoja odpornosti na zdravljenje z idelalizibom. V študijah malignosti celic B, ki so v teku, ne načrtujejo dodatnih raziskav v zvezi s tem.

Farmakodinamični učinki

Elektrokardiografski

Učinek idelaliziba (150 mg in 400 mg) na interval QT/QTc so ocenili v navzkrižni študiji, kontrolirani s placebom in pozitivno kontrolo (moksifloksacin 400 mg), s 40 zdravimi osebami. Pri 2,7-krat večjem odmerku od največjega priporočenega odmerka idelalizib ni podaljšal intervala QT/QTc (tj. < 10 ms).

Limfocitoza

Po uvedbi idelaliziba so opazili začasno zvišanje vrednosti limfocitov (t.j. $\geq 50\%$ zvišanje od začetne vrednosti in nad absolutno vrednostjo limfocitov v višini 5.000/mcL). Do tega pride pri približno dveh tretjinah bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (KLL), zdravljenih z monoterapijo idelaliziba, in eni četrtini bolnikov s KLL, zdravljenih s kombinatorno terapijo idelaliziba. Izolirana limfocitoza se tipično pojavi v prvih 2 tednih prejemanja terapije idelaliziba in je pogosto povezana z znižanjem limfadenopatije. Ta opažena limfocitoza je farmakodinamični učinek in naj se brez prisotnosti drugih kliničnih rezultatov ne šteje za progresivno bolezen.

Klinična učinkovitost pri kronični limfocitni levkemiji

Idelalizib v kombinaciji z rituksimabom

Študija 312-0116 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija 3. faze, ki je zajela 220 oseb s predhodno zdravljeno KLL, ki jih je bilo treba zdraviti, a niso bili primerni za citotoksično kemoterapijo. Osebe so bile randomizirane v razmerju 1:1 na prejemanje 8 ciklov rituksimaba (prvi cikel 375 mg/m² telesne površine [BSA, *body surface area*], naslednji cikli 500 mg/m² BSA) v kombinaciji z bodisi peroralnim placebom dvakrat na dan ali z idelalizibom 150 mg dvakrat na dan do napredovanja bolezn ali nesprejemljive toksičnosti.

Mediana starost je bila 71 let (razpon: 47 do 92), pri čemer je bilo 78,2 % oseb starih več kot 65 let; 65,5 % je bilo moških in 90,0 % jih je bilo belcev; 64,1 % je imelo stadij III ali IV po Raiju, 55,9 % pa jih je imelo stadij C po Binetu. Večina oseb je imela neugodne citogenetske prognostične dejavnike: 43,2 % je imelo kromosomsko delecijo 17p in/ali mutacijo tumorskega proteina 53 (*TP53*) in 83,6 % je imelo nemutirane gene za variabilni del težke verige imunoglobulina (*IGHV, immunoglobulin heavy chain variable region*). Mediani čas od diagnoze KLL do randomizacije je bil 8,5 let. Osebe so imele mediani rezultat skupne ocene bolezn (CIRS, *Cumulative Illness Rating Scale*) 8. Mediano število predhodnih zdravljenj je bilo 3,0. Skoraj vse (95,9 %) osebe so pred tem prejemale monoklonska protitelesa proti CD20. Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezn (PFS, *progression free survival*). Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednicah 3 in 4. Kaplan-Meierjeva krivulja za PFS je na sliki 1.

V primerjavi z rituksimabom + placebom je zdravljenje z idelalizibom + rituksimabom povzročilo statistično značilna in klinično pomembna izboljšanja fizičnega dobrega počutja, socialnega dobrega počutja, funkcionalnega dobrega počutja in podlestvic orodij za funkcionalno oceno zdravljenja raka, specifičnih za levkemijo (FACT-LEU, *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*), in statistično značilna in klinično pomembna izboljšanja tesnobe, potrnosti in običajnih dejavnosti, izmerjeno s petdimenzionalnim orodjem EuroQoL (EQ-5D).

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti iz študije 312-0116

	Idelalizib + R N = 110	Placebo + R N = 110
PFS Mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	19,4 (12,3; ND)	6,5 (4,0; 7,3)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,15 (0,09; 0,24)	
vrednost p	< 0,0001	
ORR* n (%) (95-odstotni IZ)	92 (83,6 %) (75,4; 90,0)	17 (15,5 %) (9,3; 23,6)
Razmerje verjetnosti (95-odstotni IZ)	27,76 (13,40; 57,49)	
vrednost p	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95-odstotni IZ)	102/106 (96,2 %) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7 %) (2,7; 13,4)
Razmerje verjetnosti (95-odstotni IZ)	225,83 (65,56; 777,94)	
vrednost p	< 0,0001	
OS[^] Mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	ND (ND; ND)	20,8 (14,8; ND)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,34(0,19; 0,60)	
vrednost p	0,0001	

IZ: interval zaupanja; R: rituksimab; n: število odzivnih oseb; N: število oseb na skupino; ND: ni doseženo.

Analize PFS, celokupne stopnje odziva (ORR, *overall response rate*) in stopnje odziva bezgavk (LNR, *lymph node response rate*) so temeljile na oceni neodvisnega odbora za pregled (IRC, *independent review committee*)

* Vrednost ORR je opredeljena kot delež oseb, ki so dosegle celoviti odziv (CR, *complete response*) ali delni odziv (PR, *partial response*) na podlagi kriterijev odziva po NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) 2013 in po Cheson (2012).

** Vrednost LNR je opredeljena kot delež oseb, ki so dosegle $\geq 50\%$ zmanjšanje vsote zmnožkov največjih navpičnih premerov indikacijskih lezij. V to analizo so bile vključene le osebe, ki so imele oceno ob izhodišču in ≥ 1 oceno po izhodišču, ki jo je bilo mogoče oceniti.

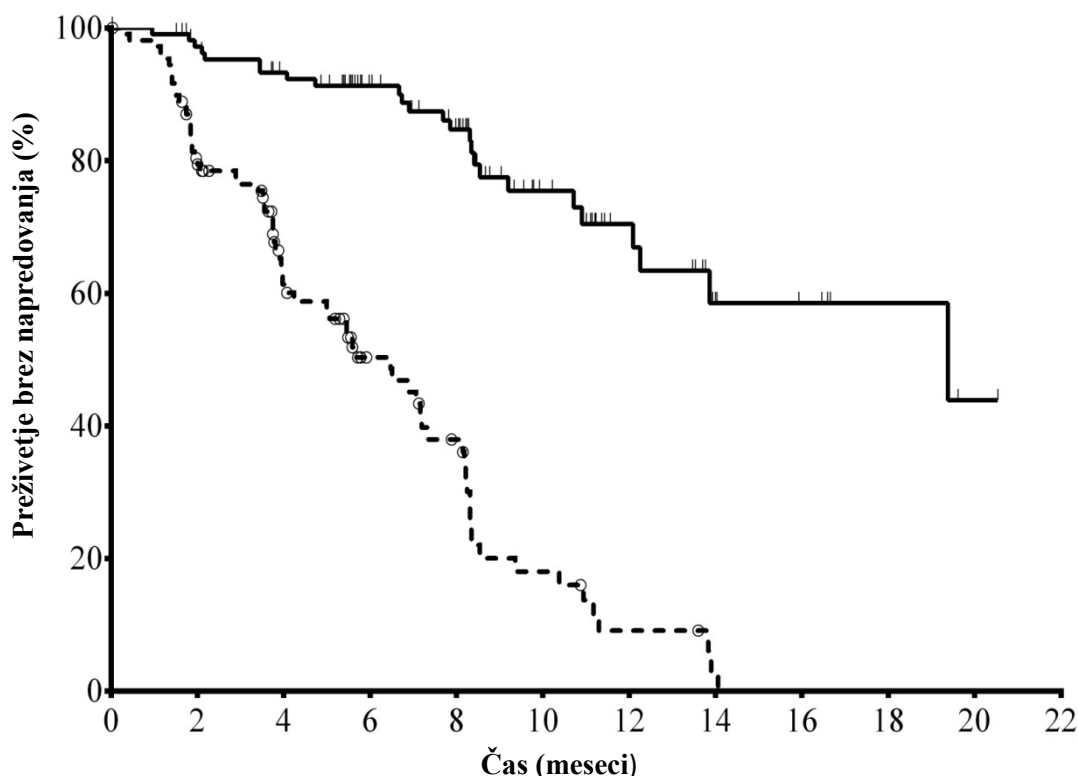
[^] Analiza celokupnega preživetja (OS, *overall survival*) vključuje podatke oseb, ki so prejeli placebo + R v študiji 312-0116 in so nato v podaljšani študiji prejeli idelalizib (na podlagi analize z-namenom zdravljenja).

Preglednica 4: Povzetek PFS in stopnje odziva v vnaprej specificiranih podskupinah iz študije 312-0116

	Idelalizib + R	Placebo + R
Delecija 17p/mutacija TP53	N = 46	N = 49
PFS mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	ND (12,3; ND)	4,0 (3,7; 5,7)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95-odstotni IZ)	84,8 % (71,1; 93,7)	12,2 % (4,6; 24,8)
Nemutirani IGHV	N = 91	N = 93
PFS mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	19,4 (13,9; ND)	5,6 (4,0; 7,2)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95-odstotni IZ)	82,4 % (73,0; 89,6)	15,1 % (8,5; 24,0)
Starost ≥ 65 let	N = 89	N = 83
PFS mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	19,4 (12,3; ND)	5,7 (4,0; 7,3)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95-odstotni IZ)	84,3 % (75,0; 91,1)	16,9 % (9,5; 26,7)

IZ: interval zaupanja; R: rituksimab; N: število oseb na skupino, ND: ni doseženo

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS iz študije 312-0116 (populacija z namenom zdravljenja)



N s tveganjem (dogodki)

Idelalizib + 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)

Polna črta: idelalizib + R (N = 110), prekinjena črta: placebo + R (N = 110)

R: rituksimab; N: število oseb na skupino

Analiza PFS temelji na oceni IRC. Za osebe v skupini placebo + R vključuje povzetek podatke do prvega odmerjanja idelaliziba v podaljšani študiji.

V študijo 101-08/99 je bilo vključenih 64 oseb s predhodno nezdravljenim KLL, vključno s 5 osebami z limfomom majhnih limfocitov (SLL, *small lymphocytic lymphoma*). Osebe so prejemale idelalizib 150 mg dvakrat na dan in 8 tedenskih odmerkov rituksimaba 375 mg/m² BSA. Vrednost ORR je bila 96,9 %, z 12 CR (18,8 %) in 50 PR (78,1 %), vključno s 3 CR in 6 PR pri osebah z delecijo 17p in/ali mutacijo *TP53*, ter 2 CR in 34 PR pri osebah z nemutiranim *IGHV*. Mediana trajanja odziva (DOR, *duration of response*) ni bila dosežena.

Idelalizib v kombinaciji z ofatumumabom

Študija 312-0119 je bila randomizirana, odprta, multicentrična študija 3. faze z vzporednimi skupinami, v kateri je bilo 261 oseb s predhodno zdravljeno KLL, ki so imeli izmerljivo limfadenopatijo, ki je zahtevala zdravljenje in pri katerih je KLL napredovala < 24 mesecev od končanja predhodnega zdravljenja. Osebe so bile randomizirane v razmerju 2 : 1 v skupino, ki je prejela idelalizib 150 mg dvakrat na dan in 12 infundiranj ofatumumaba v 24-tedenskem obdobju, ali skupino, ki je prejela samo 12 infundiranj ofatumumaba v 24-tedenskem obdobju. Prvo infundiranje ofatumumaba je vključevalo odmerek 300 mg in se je nadaljevalo s 7 tedenskimi odmerki 1.000 mg v skupini z idelalizibom + ofatumumabom ali 2.000 mg v skupini, ki je prejela samo ofatumumab, nato pa s 4 odmerki vsake 4 tedne. Idelalizib se je jemal do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Mediana starost je bila 68 let (razpon: od 61 do 74), pri čemer je bilo 64,0 % oseb starih več kot 65 let, 71,3 % je bilo moških, 84,3 % belcev, 63,6 % s stadijem Rai III ali IV in 58,2 % s stadijem Binet C. Večina oseb je imela neugodne citogenetske prognostične dejavnike: 39,5 % je imelo kromosomsko delecijo 17p in/ali mutacijo *TP53* in 78,5 % je imelo nemutirane gene za *IGHV*. Mediani čas od

diagnoze je bil 7,7 let. Osebe so imele mediani rezultat CIRS 4. Mediano število predhodnih zdravljenj je bilo 3,0. Primarni opazovani dogodek je bilo PFS. Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednicah 5 in 6. Kaplan-Meierjeva krivulja za PFS je na sliki 2.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti iz študije 312-0119

	Idelalizib + O N = 174	Ofatumumab N = 87
PFS Mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,27 (0,19; 0,39)	
vrednost p	< 0,0001	
ORR* n (%) (95-odstotni IZ)	131 (75,3 %) (68,2; 81,5)	16 (18,4 %) (10,9; 28,1)
Razmerje verjetnosti (95-odstotni IZ)	15,94 (7,8; 32,58)	
vrednost p	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95-odstotni IZ)	153/164 (93,3 %) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9 %) (1,4; 12,2)
Razmerje verjetnosti (95-odstotni IZ)	486,96 (97,91; 2.424,85)	
vrednost p	< 0,0001	
OS Mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	20,9 (20,9; ND)	19,4 (16,9; ND)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,74 (0,44; 1,25)	
vrednost p	0,27	

IZ: interval zaupanja; O: ofatumumab; n: število odzivnih oseb; N: število oseb na skupino; ND: ni doseženo. Analize PFS, celokupne stopnje odziva (ORR, *overall response rate*) in stopnje odziva bezgavk (LNR, *lymph node response rate*) so temeljile na oceni neodvisnega odbora za pregled (IRC, *independent review committee*)

* Vrednost ORR je opredeljena kot delež oseb, ki so dosegle celoviti odziv (CR, *complete response*) ali delni odziv (PR, *partial response*) in pri katerih se je odziv ohranil vsaj 8 tednov.

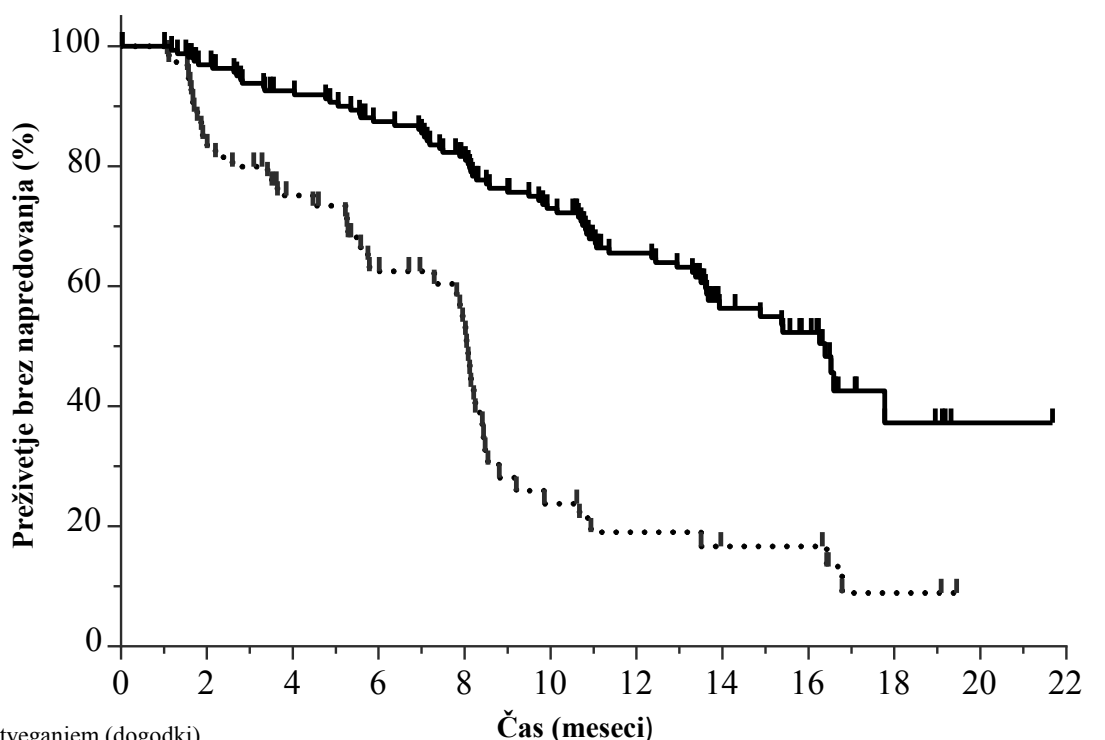
** Vrednost LNR je opredeljena kot delež oseb, ki so dosegle $\geq 50\%$ zmanjšanje vsote zmnožkov največjih navpičnih premerov indikacijskih lezij. V to analizo so bile vključene le osebe, ki so imele oceno ob izhodišču in ≥ 1 oceno po izhodišču, ki jo je bilo mogoče oceniti.

Preglednica 6: Povzetek PFS in stopnje odziva v vnapij specficiranih podskupinah iz študije 312-0119

	Idelalizib + O	Ofatumumab
Delecija 17p/mutacija TP53	N = 70	N = 33
PFS mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95-odstotni IZ)	72,9 % (60,9; 82,8)	15,2 % (5,1; 31,9)
Nemutirani IGHV	N = 137	N = 68
PFS mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95-odstotni IZ)	74,5 % (66,3; 81,5)	13,2 % (6,2; 23,6)
Starost ≥ 65 let	N = 107	N = 60
PFS mediani čas (v mesecih) (95-odstotni IZ)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95-odstotni IZ)	72,0 % (62,5; 80,2)	18,3 % (9,5; 30,4)

IZ: interval zaupanja; O: ofatumumab; N: število oseb na skupino

Slika 2: Kaplan Meierjeva krivulja PFS iz študije 312-0119 (populacija z namenom zdravljenja)



N s tveganjem (dogodki)

Idelalizib + 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)

Polna črta: idelalizib + O (N = 174), prekinjena črta: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: število oseb na skupino

Klinična učinkovitost pri folikularnem limfomu

Varnost in učinkovitost idelaliziba so ocenili v multicentrični klinični študiji z enim krakom (študija 101-09), v katero je bilo zajetih 125 oseb z indolentnim ne-Hodgkinovim limfomom celic B

(iNHL, vključno s: FL, n = 72; SLL, n = 28; limfoplazmocitni limfom/Waldenströmova makroglobulinemija [LPL/WM], n = 10; in limfom marginalne cone [MZL, *marginal zone lymphoma*], n = 15). Vse osebe so bile neodzivne na rituksimab, 124 od 125 oseb pa je bilo neodzivnih na vsaj eno od alkilirajočih zdravil. Sto dvanajst (89,6 %) oseb je bilo neodzivnih na svoj zadnji režim zdravljenja pred vstopom v študijo.

Od 125 vključenih oseb jih je bilo 80 (64 %) moških, mediana starost je bila 64 let (razpon: 33 do 87) in 110 (89 %) je bilo belcev. Osebe so prejemale 150 mg idelaliziba peroralno dvakrat na dan do dokazanega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Primarni opazovani dogodek je bila vrednost ORR, opredeljena kot delež oseb, ki je dosegel CR ali PR (na podlagi Revidiranih kriterijev odziva za maligni limfom - *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [Cheson]), in, za osebe z Waldenströmovo makroglobulinemijo, manjši odziv (MR, *minor response*) (na podlagi Ocene odziva za Waldenströmovo makroglobulinemijo - *Response Assessment for Waldenström macroglobulinaemia* [Owen]). DOR je bil sekundarni opazovani dogodek, opredeljen kot čas od prvega dokumentiranega odgovora (CR, PR ali MR) do prvega dokumentiranega napredovanja bolezni ali smrti zaradi katerega koli razloga. Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 7.

Preglednica 7: Povzetek odzivov oseb z FL, zdravljenih z idelalizibom (ocena IRC)

Značilnost	Osebe v študiji n (%)
ORR (folikularni limfom)* 95-odstotni IZ	39 (54,2) 42,0 - 66,0
ORR (vse osebe)* 95-odstotni IZ	71 (56,8) 47,6 - 65,6
Kategorija odziva (folikularni limfom)* CR PR	6 (8,3) 33 (45,8)

IZ: interval zaupanja; n: število odzivnih oseb

* Odziv, kot ga je opredelil neodvisni odbor za pregled (IRC, *independent review committee*), pri čemer je ORR = celovit odziv (CR) + delni odziv (PR).

Mediana DOR za vse osebe je bila 12,5 mesecev (12,5 mesecev za osebe s SLL, ni dosežena za osebe s FL, LPL/WM in MZL). Med 122 osebami z merljivimi bezgavkami ob izhodišču in po izhodišču je 67 oseb (54,9 %) doseglo ≥ 50 -odstotno zmanjšanje od izhodišča glede na vsoto zmnožkov premerov (SPD) indikacijskih lezij. Med osebami, ki se niso odzvale, jih je imelo 10 (8,0 %) napredovalo bolezni kot najboljši odziv, 2 (1,6 %) pa ni bilo mogoče oceniti. Mediani čas OS, vključno z dolgoročnim spremljanjem vseh 125 oseb, je bil 20,3 mesece.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z idelalizibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje novotvorb zrelih celic B (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju enega odmerka idelaliziba so največje koncentracije v plazmi opazili 2 do 4 ure po odmerjanju s hrano in po 0,5 do 1,5 ure na tešče.

Po odmerjanju idelaliziba 150 mg dvakrat na dan sta bila povprečna (razpon) C_{max} in AUC v stanju dinamičnega ravnovesja 1.953 (272; 3.905) ng/ml in 10.439 (2.349; 29.315) ng•h/ml za idelalizib oz. 4.039 (669; 10.897) ng/ml in 39.744 (6.002; 119.770) ng•h/ml za GS-563117. Izpostavljenosti

idelalizibu v plazmi (C_{\max} in AUC) sta približno sorazmerni z odmerkom med 50 mg in 100 mg in manj kot sorazmerni z odmerkom nad 100 mg.

Učinek hrane

V primerjavi s pogoji na tešče dajanje zgodnje oblike kapsule idelaliziba z obrokom z visoko vsebnostjo maščob ni povzročilo spremembe vrednosti C_{\max} , povprečna vrednost AUC_{inf} pa se je povečala za 36 %. Idelalizib se lahko uporablja ne glede na hrano.

Porazdelitev

Idelalizib se pri klinično opaženih koncentracijah 93 % do 94 % veže na beljakovine v človeški plazmi. Povprečno razmerje med koncentracijama v krvi in plazmi je bilo približno 0,5. Navidezni volumen porazdelitve za idelalizib (povprečni) je bil približno 96 l.

Biotransformacija

Idelalizib se primarno presnavlja s pomočjo aldehydne oksidaze in v manjšem obsegu s pomočjo CYP3A in UGT1A4. Njegov primarni in edini cirkulirajoči presnovek, GS-563117, je proti PI3K δ neaktiven.

Izločanje

Končni razpolovni čas izločanja idelaliziba je bil 8,2 (razpon: 1,9; 37,2) uri in navidezni očistek idelaliziba je bil 14,9 (razpon: 5,1; 63,8) l/h po peroralnem dajanju idelaliziba 150 mg dvakrat na dan. Po peroralnem dajanju enega 150 mg odmerka s [^{14}C] označenega idelaliziba se ga je približno 78 % izločilo v blatu in približno 15 % v urinu. Nespremenjeni idelalizib je predstavljal 23 % skupne radioaktivnosti, izločene v urinu v 48-urnem obdobju, in 12 % skupne radioaktivnosti, izločene v blatu v 144-urnem obdobju.

Podatki o medsebojnem delovanju *in vitro*

Podatki *in vitro* kažejo, da idelalizib ni zaviralec presnovnih encimov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A ali UGT1A1 ali prenašalcev OAT1, OAT3 ali OCT2.

GS-563117 ni zaviralec presnovnih encimov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali UGT1A1 ali prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ali OCT2.

Posebne skupine bolnikov

Spol in rasa

Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da spol in rasa nimata klinično pomembnega učinka na izpostavljenost idelalizibu ali GS-563117.

Starejši bolniki

Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da starost nima klinično pomembnega učinka na izpostavljenost idelalizibu ali GS-563117, vključno s starejšimi osebami (65 let in več), v primerjavi z mlajšimi osebami.

Ledvična okvara

Pri zdravih osebah in osebah s hudo ledvično okvaro (ocenjeni CrCl 15 do 29 ml/min) so opravili študijo farmakokinetike in varnosti idelaliziba. Po enem 150 mg odmerku pri osebah s hudo ledvično okvaro v primerjavi z zdravimi osebami niso opazili klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti idelalizibu ali GS-563117.

Jetrna okvara

Pri zdravih osebah in pri osebah z zmerno (razred B po Child-Pughu) in hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu) so izvedli študijo farmakokinetike in varnosti idelaliziba. Po enem 150 mg odmerku je bila vrednost AUC za idelalizib (skupni, tj. vezan in nevezan) ~60 % višja pri zmerni in hudi okvari v primerjavi z ustrezno kontrolno skupino. Vrednost AUC idelaliziba (nevezanega) je bila po upoštevanju razlik pri vezavi na beljakovine ~ 80 (1,8-krat) % višja pri zmerni in ~ 152 % (2,5-krat) višja pri hudi okvari v primerjavi z ustrezno kontrolno skupino.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Idelalizib je povzročil izginjanje limfoidov v vranici, priželjcu, bezgavkah in limfoidnem tkivu, povezanem s črevesjem. Na splošno so bili predeli, odvisni od limfocitov B, bolj prizadeti, kot predeli, odvisni od limfocitov T. Pri podganah lahko idelalizib povzroči zaviranje odzivov protiteles, odvisnih od limfocitov T. Vendar pa idelalizib ni zaviral normalnega odziva gostitelja na bakterijo *Staphylococcus aureus* in ni poslabšal mielosupresivnega učinka ciklofosfamida. Smatrajo, da idelalizib nima široke imunosupresivne aktivnosti.

Idelalizib je povzročil vnetne spremembe pri podganah in psih. V do 4 tedne trajajočih študijah pri podganah in psih so pri izpostavljenosti, ki je bila 7- oz. 5-krat večja kot je izpostavljenost človeka na podlagi AUC, opazili jetrno nekrozo. Povečanje transaminaze v serumu je bilo pri psih soodvisno od jetrne nekroze, pri podganah pa tega niso opazili. V študijah pri podganah ali psih, ki so trajale 13 tednov in več, niso opazili okvar jeter ali kroničnega povečanja transaminaze.

Genotoksičnost

Idelalizib v testih mutageneze na mikrobih (Amesov test) ni povzročil mutacij, v testu kromosomskih aberacij *in vitro* pri človeških limfocitih periferne krvi ni bil klastogen in v študiji s podganjami mikronukleusi *in vivo* ni bil genotoksičen.

Kancerogenost

Kancerogeni potencial idelaliziba so ocenili v 26-tedenski študiji na transgenih miših RasH2 in 2-letni študiji na podganah. Pri izpostavljenostih do 1,4/7,9-kratne izpostavljenosti (samci/samice) pri miših v primerjavi z izpostavljenostmi pri bolnikih s hematološkimi malignostmi, ki so prejeli priporočeni odmerek 150 mg dvakrat na dan, idelalizib ni bil kancerogen. Pri samcih podgan so ob 0,4-kratni izpostavljenosti v primerjavi s človeško izpostavljenostjo pri priporočenem odmerku opazili od odmerka odvisno povečanje tumorjev celic pankreasnih otočkov z majhno incidenco; pri samicah podgan pri 0,62-kratni meji izpostavljenosti podobnega učinka niso opazili.

Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

V študiji razvoja zarodka in ploda pri podganah so opazili večjo izgubo po ugnezditvi, deformacije (odsotnost repnih vretenc in v nekaterih primerih tudi križnih vretenc), spremembe v razvoju okostja in nižjo telesno maso zarodkov. Deformacije so opazili pri izpostavljenostih, ki so bile od 12-krat večje kot je izpostavljenosti človeka na podlagi AUC. Učinkov na razvoj zarodka in ploda niso preučili pri drugih živalskih vrstah.

Degeneracije semenskih kanalov v modih so pri psih in podganah opazili v študijah s ponavljajočimi odmerki, ki so trajale od 2 do 13 tednov, ne pa tudi v študijah, ki so trajale 26 tednov ali dlje. V študiji plodnosti pri podganjih samcih so opazili zmanjšanje mase obmodkov in mod, vendar pa niso opazili neželenih učinkov na parametre parjenja ali plodnosti oz. degeneracije ali izgube spermatogeneze. Pri podganah plodnost samic ni bila prizadeta.

Fototoksičnost

Ocenitev potenciala za fototoksičnost v embrionski celični liniji fibroblastov miši BALB/c 3T3 za idelalizib ni bila sklepna zaradi citotoksičnosti testa *in vitro*. Glavni presnovek, GS-563117, lahko okrepi fototoksičnost, ko so celice hkrati izpostavljene UVA svetlobi. Obstaja potencialno tveganje, da bi lahko idelalizib, prek svojega glavnega presnovka, GS-563117, povzročil fotosenzitivnost pri zdravljenih bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza (E463)
premreženi natrijev karmelozat
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat

Filmska obloga

polivinilalkohol (E1203)
makrogol 3350 (E1521)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553B)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka, narejena iz polietilena visoke gostote (HDPE, *high density polyethylene*), zaprta z za otroke varno zaporko iz polipropilena, vsebuje 60 filmsko obloženih tablet in poliestrsko vato.

Ena škatla vsebuje 1 plastenko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/938/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. september 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 8 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Predlagatelj mora predložiti končno poročilo o študiji za podaljšano študijo 3. faze GS-US-312-0117 za ocenitev učinkovitosti in varnosti idelaliziba (GS-1101) v kombinaciji z rituksimabom za predhodno zdravljeno KLL. Predložiti je treba posodobitve glede PFS, OS in trajanje odziva za bolnike z delecijo 17p in/ali mutacijo <i>TP53</i> ali brez njiju in za celo populacijo.	31. december 2018
Predlagatelj mora predložiti končno poročilo o študiji za študijo 2. faze 101-09 za ocenitev učinkovitosti in varnosti idelaliziba pri osebah z indolentnim NHL celic B, neodzivnim na rituksimab in alkilirajoča zdravila. Predložiti je treba posodobljene rezultate o varnosti in učinkovitosti, vključno s celokupnim preživetjem in posodobljene analize oseb z limfopenijo ob izhodišču.	30. junij 2019
Predlagatelj mora predložiti končno poročilo o študiji za podaljšano študijo 101-99.	31. december 2018

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

OZNAKA NA ŠKATLI

1. IME ZDRAVILA

Zydelig 100 mg filmsko obložene tablete
idelalizib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg idelaliziba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sončno rumeno FCF (E110), za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/938/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zydelig 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**OZNAKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Zydelig 100 mg filmsko obložene tablete
idelalizib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg idelaliziba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sončno rumeno FCF (E110), za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/938/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

OZNAKA NA ŠKATLI

1. IME ZDRAVILA

Zydelig 150 mg filmsko obložene tablete
idelalizib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg idelaliziba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/938/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zydelig 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številk}
SN: {številk}
NN: {številk}

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**OZNAKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Zydelig 150 mg filmsko obložene tablete
idelalizib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg idelaliziba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/938/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zydelig 100 mg filmsko obložene tablete idelalizib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zydelig in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zydelig
3. Kako jemati zdravilo Zydelig
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zydelig
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zydelig in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zydelig je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino idelalizib. Deluje tako, da zavre učinek encima, ki sodeluje pri razmnoževanju in preživetju nekaterih belih krvnih celic, imenovanih limfociti. Pri nekaterih rakavih belih krvnih celicah je ta encim preveč aktiven, zato z zaviranjem tega encima zdravilo Zydelig ubije in zmanjša število rakavih celic.

Zdravilo Zydelig se lahko uporablja za zdravljenje dveh različnih vrst raka:

Kronična limfocitna levkemija

Kronična limfocitna levkemija (KLL) je rak vrste belih krvnih celic, imenovane limfociti B. Pri tej bolezni se limfociti prehitro razmnožujejo in predolgo živijo, zato jih v krvi kroži preveč.

Pri KLL se zdravljenje z zdravilom Zydelig uporablja v kombinaciji z drugim zdravilom (rituksimab ali ofatumumab), pri bolnikih, ki imajo nekatere dejavnike velikega tveganja, ali pri bolnikih, pri katerih se je rak po vsaj enem predhodnem zdravljenju ponovil.

Folikularni limfom

Folikularni limfom (FL) je rak vrste belih krvnih celic, imenovanih limfociti B. Pri folikularnem limfomu se limfociti B prehitro razmnožujejo in predolgo živijo, zato jih je v bezgavkah preveč. Pri FL se zdravilo Zydelig uporablja samo pri bolnikih, katerih rak se na dve predhodni zdravljenji proti raku ni odzval.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zydelig

Ne jemljite zdravila Zydelig

- če ste **alergični** na idelalizib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
→ **Posvetujte se z zdravnikom**, če to velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Zydelig se posvetujte z zdravnikom. Zdravniku povejte:

- če imate težave z jetri,
- če imate kakšno drugo bolezen (zlasti okužbo ali povišano telesno temperaturo).

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Zydelig, so se pojavile resne in smrtne okužbe. Medtem ko jemljete zdravilo Zydelig, morate jemati tudi dodatno zdravilo, ki vam ga predpiše zdravnik, da preprečite okužbo. Vaš zdravnik vas bo spremljal za znake okužbe. Če med jemanjem zdravila Zydelig zbolite, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika (zlasti če se pojavijo povišana telesna temperatura, kašelj ali težave z dihanjem).

Zdravnika takoj obvestite, če opazite ali če nekdo drug pri vas opazi: izgubo spomina, težave pri razmišljanju, težave pri hoji ali izgubo vida – vse to so lahko posledica zelo redke, toda resne okužbe možganov, ki je lahko smrtna (progresivne multifokalne levkoencefalopatije ali PML).

Pred zdravljenjem z zdravilom Zydelig in med njim **boste morali opravljati redne krvne preiskave**. Z njimi bodo preverjali, ali imate morda kakšno okužbo, ali jetra pravilno delujejo in ali imate normalno krvno sliko. Po potrebi se lahko vaš zdravnik odloči, da za nekaj časa prekine zdravljenje, preden nadaljuje z zdravljenjem z enakim ali nižjim odmerkom. Vaš zdravnik se bo morda odločil celo za trajno prekinitev zdravljenja z zdravilom Zydelig.

Zdravilo Zydelig lahko povzroči hudo drisko. Ko opazite prve znake driske, takoj povejte zdravniku.

Zdravilo Zydelig lahko povzroči vnetje pljuč. Takoj povejte zdravniku:

- če se pojavi kašelj ali če se obstoječi kašelj poslabša,
- če imate kratko sapo ali težave z dihanjem.

Poročali so o stanjih s hudimi kožnimi mehurji pri nekaterih ljudeh, ki so prejeli zdravilo Zydelig sočasno z drugimi zdravili, za katera je znano, da povzročajo ta življenjsko ogrožajoča stanja. Mehurji se lahko pojavijo tudi na ustni sluznici, spolovilih in/ali očeh. Luščenje kože lahko povzroči resno okužbo. Takoj povejte zdravniku:

- če imate pordelo ali mehurjasto kožo,
- če imate oteklo in mehurjasto ustno sluznico, spolovila in/ali oči.

Laboratorijske preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti belih krvničk (ki se jim reče „limfociti“) v vaši krvi v prvih nekaj tednih zdravljenja. To se pričakuje in lahko traja nekaj mesecev. Vendar pa to navadno ne pomeni, da se stanje vašega krvnega raka slabša. Vaš zdravnik bo preveril vaše krvne vrednosti pred zdravljenjem z zdravilom Zydelig in med njim; v redkih primerih vam bo morda moral dati drugo zdravilo. Pogovorite se s svojim zdravnikom, kaj vaši rezultati preiskav pomenijo.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, starim manj kot 18 let, saj zdravila v tej starostni skupini niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Zydelig

Zdravila Zydelig ne uporabljajte z drugimi zdravili, razen če zdravnik potrdi, da je to varno.

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je izredno pomembno, saj lahko uporaba več kot enega zdravila hkrati okrepi ali oslabi učinek teh zdravil.

Jemanje zdravila Zydelig z nekaterimi zdravili lahko povzroči, da ta zdravila morda ne bodo pravilno delovala ali pa se bodo neželeni učinki okrepili. Zdravniku še zlasti povejte, če jemljete kaj od spodaj navedenega:

- **alfuzosin**; zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje povečanja prostate
- **dabigatran** in **varfarin**; zdravila, ki se uporabljajo za redčenje krvi
- **amiodaron, bepridil, dizopiramid, lidokain, kinidin**; zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje težav s srcem
- **dihidroergotamin, ergotamin**; zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje glavobola zaradi migrene
- **cisaprid**; zdravilo, ki se uporablja za lajšanje nekaterih želodčnih težav
- **pimozid**; zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje nenormalnih misli ali občutkov
- **midazolam, triazolam**; kadar se uporabljata peroralno kot pomoč pri spanju in/ali za lajšanje tesnobe
- **kvetiapin**; zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje shizofrenije, bipolarni motnje in velike depresivne motnje
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin**, zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali težav s srcem
- **bosentan**, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije
- **sildenafil, tadalafil**, zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje impotence in pljučne hipertenzije – boleznj pljuč, ki otežuje dihanje
- **budezonid, flutikazon**, zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje senenega nahoda in astme, in **salmeterol**, ki se uporablja za zdravljenje astme
- **rifabutin**, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb, vključno s tuberkulozo
- **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol**, zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb
- **boceprevir, telaprevir**, zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje hepatitisa C
- **karbamazepin, S-mefenitoin, fenitoin**, zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje epileptičnih napadov
- **rifampicin**, zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje in zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb
- **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*), rastlinski pripravek, ki se uporablja za depresijo in tesnobo
- **alfentanil, fentanil, metadon, buprenorfin/nalokson**, zdravila, ki se uporabljajo za lajšanje bolečine
- **ciklosporin, sirolimus, takrolimus**, zdravila za nadzor imunskega odziva telesa po presaditvi
- **kolhicin**, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje protina
- **trazodon**, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije
- **buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje motenj živčnega sistema
- **dasatinib, nilotinib, paklitaksel, vinblastin, vinkristin**, zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje raka
- **peroralni ali vsajeni hormonski kontraceptivi**, ki se uporabljajo za preprečevanje nosečnosti
- **klaritromicin, telitromicin**, zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje bakterijskih okužb
- **atorvastatin, lovastatin, simvastatin**; zdravila, ki se uporabljajo za nižanje holesterola

Zdravilo Zydelig se lahko predpiše v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje KLL. Zelo pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo, priložena tem zdravilom.

Če imate vprašanja o katerem koli od svojih zdravil, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- **Zdravila Zydelig se med nosečnostjo ne sme uporabljati.** O varnosti tega zdravila pri nosečnicah ni podatkov.

- Med zdravljenjem z zdravilom Zydelig in še 1 mesec po zadnjem zdravljenju uporabljajte **zanesljivo kontracepcijsko metodo**, da ne zanosite.
- **Zaradi zdravila Zydelig lahko postanejo kontracepcijska "tabletk" in vsajeni hormonski kontraceptivi manj učinkoviti.** Med jemanjem zdravila Zydelig in še 1 mesec po zadnjem zdravljenju uporabljajte tudi pregradno metodo kontracepcije, kot so kondomi ali "špirala".
- **Zdravnika takoj obvestite, če zanosite.**

Med uporabo zdravila Zydelig ne smete dojiti. Če trenutno dojite, se pred začetkom zdravljenja pogovorite z zdravnikom. Ni znano, ali se učinkovina zdravila Zydelig izloča v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Zydelig vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo Zydelig vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110)

Povejte zdravniku, če ste alergični na barvilo sončno rumeno FCF (E110). Zdravilo Zydelig vsebuje barvilo sončno rumeno FCF, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo Zydelig

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerek je 150 mg dvakrat na dan peroralno. Vendar pa lahko vaš zdravnik ta odmerek zmanjša na 100 mg dvakrat na dan, če se pojavijo določeni neželeni učinki.

Zdravilo Zydelig se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Tableto pogoltnite celo. Tablete ne žvečite ali drobite. Obvestite zdravnika, če imate težave s požiranjem tablet.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zydelig, kot bi smeli

Če ste pomotoma zaužili odmerek zdravila Zydelig, višji od priporočenega, obstaja povečano tveganje za neželene učinke tega zdravila (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite na urgentni oddelek najbližje bolnišnice. Platenko in ta navodila za uporabo imejte s seboj, da boste znali opisati, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zydelig

Bodite skrbni in odmerkov zdravila Zydelig ne izpustite. Če odmerek izpustite za manj kot 6 ur, takoj vzemite izpuščen odmerek. Naslednji odmerek vzemite kot običajno. Če odmerek izpustite za več kot 6 ur, počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Ne prenehajte jemati zdravila Zydelig

Ne prenehajte jemati tega zdravila, razen če vam to naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

PRENEHAJTE jemati zdravilo Zydelig in takoj poiščite zdravniško pomoč, če se pojavi kar koli od naslednjega:

- pordela ali mehurjasta koža,
- otekla in mehurjasta ustna sluznica, spolovila in/ali oči.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- driska/vnetje debelega črevesja
- izpuščaj
- spremembe števila belih krvnih celic
- okužbe
- povečana telesna temperatura

Krvne preiskave lahko pokažejo tudi:

- povečanje ravni jetrnih encimov v krvi

Pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko največ 1 od 10 oseb)

- vnetje pljuč
- poškodba jeter

Krvne preiskave lahko pokažejo tudi:

- povečanje ravni maščob v krvi

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zydelig

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zydelig

- **Učinkovina je idelalizib.** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg idelaliziba.

- **Druge sestavine zdravila so:**

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza (E463), premreženi natrijev karmelozat, natrijev karboksimetilškrob, magnezijev stearat.

Filmska obloga:

polivinilalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), titanov dioksid (E171), smukec (E553B), sončno rumeno FCF (E110).

Izgled zdravila Zydelig in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete so oranžne, ovalne tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "GSI" in na drugi strani "100".

Na voljo je naslednja velikost pakiranja: zunanja škatla, ki vsebuje 1 platenko s 60 filmsko obloženimi tabletami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irška

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Navodilo za uporabo

Zydelig 150 mg filmsko obložene tablete idelalizib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zydelig in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zydelig
3. Kako jemati zdravilo Zydelig
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zydelig
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zydelig in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zydelig je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino idelalizib. Deluje tako, da zavre učinek encima, ki sodeluje pri razmnoževanju in preživetju nekaterih belih krvnih celic, imenovanih limfociti. Pri nekaterih rakavih belih krvnih celicah je ta encim preveč aktiven, zato z zaviranjem tega encima zdravilo Zydelig ubije in zmanjša število rakavih celic.

Zdravilo Zydelig se lahko uporablja za zdravljenje dveh različnih vrst raka:

Kronična limfocitna levkemija

Kronična limfocitna levkemija (KLL) je rak vrste belih krvnih celic, imenovane limfociti B. Pri tej bolezni se limfociti prehitro razmnožujejo in predolgo živijo, zato jih v krvi kroži preveč.

Pri KLL se zdravljenje z zdravilom Zydelig uporablja v kombinaciji z drugim zdravilom (rituksimab ali ofatumumab), pri bolnikih, ki imajo nekatere dejavnike velikega tveganja, ali pri bolnikih, pri katerih se je rak po vsaj enem predhodnem zdravljenju ponovil.

Folikularni limfom

Folikularni limfom (FL) je rak vrste belih krvnih celic, imenovanih limfociti B. Pri folikularnem limfomu se limfociti B prehitro razmnožujejo in predolgo živijo, zato jih je v bezgavkah preveč. Pri FL se zdravilo Zydelig uporablja samo pri bolnikih, katerih rak se na dve predhodni zdravljenji proti raku ni odzval.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zydelig

Ne jemljite zdravila Zydelig

- če ste **alergični** na idelalizib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
→ **Posvetujte se z zdravnikom**, če to velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Zydelig se posvetujte z zdravnikom. Zdravniku povejte:

- če imate težave z jetri,
- če imate kakšno drugo bolezen (zlasti okužbo ali povišano telesno temperaturo).

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Zydelig, so se pojavile resne in smrtne okužbe. Medtem ko jemljete zdravilo Zydelig, morate jemati tudi dodatno zdravilo, ki vam ga predpiše zdravnik, da preprečite okužbo. Vaš zdravnik vas bo spremljal za znake okužbe. Če med jemanjem zdravila Zydelig zbolite, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika (zlasti če se pojavijo povišana telesna temperatura, kašelj ali težave z dihanjem).

Zdravnika takoj obvestite, če opazite ali če nekdo drug pri vas opazi: izgubo spomina, težave pri razmišljanju, težave pri hoji ali izgubo vida – vse to so lahko posledica zelo redke, toda resne okužbe možganov, ki je lahko smrtna (progresivne multifokalne levkoencefalopatije ali PML).

Pred zdravljenjem z zdravilom Zydelig in med njim **boste morali opravljati redne krvne preiskave**. Z njimi bodo preverjali, ali imate morda kakšno okužbo, ali jetra pravilno delujejo in ali imate normalno krvno sliko. Po potrebi se lahko vaš zdravnik odloči, da za nekaj časa prekine zdravljenje, preden nadaljuje z zdravljenjem z enakim ali nižjim odmerkom. Vaš zdravnik se bo morda odločil celo za trajno prekinitev zdravljenja z zdravilom Zydelig.

Zdravilo Zydelig lahko povzroči hudo drisko. Ko opazite prve znake driske, takoj povejte zdravniku.

Zdravilo Zydelig lahko povzroči vnetje pljuč. Takoj povejte zdravniku:

- če se pojavi kašelj ali če se obstoječi kašelj poslabša,
- če imate kratko sapo ali težave z dihanjem.

Poročali so o stanjih s hudimi kožnimi mehurji pri nekaterih ljudeh, ki so prejeli zdravilo Zydelig sočasno z drugimi zdravili, za katera je znano, da povzročajo ta življenjsko ogrožajoča stanja. Mehurji se lahko pojavijo tudi na ustni sluznici, spolovilih in/ali očeh. Luščenje kože lahko povzroči resno okužbo. Takoj povejte zdravniku:

- če imate pordelo ali mehurjasto kožo,
- če imate oteklo in mehurjasto ustno sluznico, spolovila in/ali oči.

Laboratorijske preiskave lahko pokažejo zvišanje vrednosti belih krvničk (ki se jim reče „limfociti“) v vaši krvi v prvih nekaj tednih zdravljenja. To se pričakuje in lahko traja nekaj mesecev. Vendar pa to navadno ne pomeni, da se stanje vašega krvnega raka slabša. Vaš zdravnik bo preveril vaše krvne vrednosti pred zdravljenjem z zdravilom Zydelig in med njim; v redkih primerih vam bo morda moral dati drugo zdravilo. Pogovorite se s svojim zdravnikom, kaj vaši rezultati preiskav pomenijo.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, starim manj kot 18 let, saj zdravila v tej starostni skupini niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Zydelig

Zdravila Zydelig ne uporabljajte z drugimi zdravili, razen če zdravnik potrdi, da je to varno.

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je izredno pomembno, saj lahko uporaba več kot enega zdravila hkrati okrepi ali oslabi učinek teh zdravil.

Jemanje zdravila Zydelig z nekaterimi zdravili lahko povzroči, da ta zdravila morda ne bodo pravilno delovala ali pa se bodo neželeni učinki okrepili. Zdravniku še zlasti povejte, če jemljete kaj od spodaj navedenega:

- **alfuzosin**; zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje povečanja prostate
- **dabigatran** in **varfarin**; zdravila, ki se uporabljajo za redčenje krvi
- **amiodaron, bepridil, dizopiramid, lidokain, kinidin**; zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje težav s srcem
- **dihidroergotamin, ergotamin**; zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje glavobola zaradi migrene
- **cisaprid**; zdravilo, ki se uporablja za lajšanje nekaterih želodčnih težav
- **pimozid**; zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje nenormalnih misli ali občutkov
- **midazolam, triazolam**; kadar se uporabljata peroralno kot pomoč pri spanju in/ali za lajšanje tesnobe
- **kvetiapin**; zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje shizofrenije, bipolarni motnje in velike depresivne motnje
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin**, zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali težav s srcem
- **bosentan**, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije
- **sildenafil, tadalafil**, zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje impotence in pljučne hipertenzije – boleznj pljuč, ki otežuje dihanje
- **budezonid, flutikazon**, zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje senenega nahoda in astme, in **salmeterol**, ki se uporablja za zdravljenje astme
- **rifabutin**, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb, vključno s tuberkulozo
- **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol**, zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb
- **boceprevir, telaprevir**, zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje hepatitisa C
- **karbamazepin, S-mefenitoin, fenitoin**, zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje epileptičnih napadov
- **rifampicin**, zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje in zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb
- **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*), rastlinski pripravek, ki se uporablja za depresijo in tesnobo
- **alfentanil, fentanil, metadon, buprenorfin/nalokson**, zdravila, ki se uporabljajo za lajšanje bolečine
- **ciklosporin, sirolimus, takrolimus**, zdravila za nadzor imunskega odziva telesa po presaditvi
- **kolhicin**, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje protina
- **trazodon**, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije
- **buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje motenj živčnega sistema
- **dasatinib, nilotinib, paklitaksel, vinblastin, vinkristin**, zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje raka
- **peroralni ali vsajeni hormonski kontraceptivi**, ki se uporabljajo za preprečevanje nosečnosti
- **klaritromicin, telitromicin**, zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje bakterijskih okužb
- **atorvastatin, lovastatin, simvastatin**; zdravila, ki se uporabljajo za nižanje holesterola

Zdravilo Zydelig se lahko predpiše v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje KLL. Zelo pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo, priložena tem zdravilom.

Če imate vprašanja o katerem koli od svojih zdravil, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- **Zdravila Zydelig se med nosečnostjo ne sme uporabljati.** O varnosti tega zdravila pri nosečnicah ni podatkov.

- Med zdravljenjem z zdravilom Zydelig in še 1 mesec po zadnjem zdravljenju uporabljajte **zanesljivo kontracepcijsko metodo**, da ne zanosite.
- **Zaradi zdravila Zydelig lahko postanejo kontracepcijska "tabletki" in vsajeni hormonski kontraceptivi manj učinkoviti.** Med jemanjem zdravila Zydelig in še 1 mesec po zadnjem zdravljenju uporabljajte tudi pregradno metodo kontracepcije, kot so kondomi ali "špirala".
- **Zdravnika takoj obvestite, če zanosite.**

Med uporabo zdravila Zydelig ne smete dojiti. Če trenutno dojite, se pred začetkom zdravljenja pogovorite z zdravnikom. Ni znano, ali se učinkovina zdravila Zydelig izloča v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Zydelig vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

3. Kako jemati zdravilo Zydelig

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerek je 150 mg dvakrat na dan peroralno. Vendar pa lahko vaš zdravnik ta odmerek zmanjša na 100 mg dvakrat na dan, če se pojavijo določeni neželeni učinki.

Zdravilo Zydelig se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Tableto pogoltnite celo. Tablete ne žvečite ali drobite. Obvestite zdravnika, če imate težave s požiranjem tablet.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zydelig, kot bi smeli

Če ste pomotoma zaužili odmerek zdravila Zydelig, višji od priporočenega, obstaja povečano tveganje za neželene učinke tega zdravila (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite na urgentni oddelek najbližje bolnišnice. Plastenko in ta navodila za uporabo imejte s seboj, da boste znali opisati, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zydelig

Bodite skrbni in odmerkov zdravila Zydelig ne izpustite. Če odmerek izpustite za manj kot 6 ur, takoj vzemite izpuščen odmerek. Naslednji odmerek vzemite kot običajno. Če odmerek izpustite za več kot 6 ur, počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Ne prenehajte jemati zdravila Zydelig

Ne prenehajte jemati tega zdravila, razen če vam to naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

PRENEHAJTE jemati zdravilo Zydelig in takoj poiščite zdravniško pomoč, če se pojavi kar koli od naslednjega:

- pordela ali mehurjasta koža,
- otekla in mehurjasta ustna sluznica, spolovila in/ali oči.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- driska/vnetje debelega črevesja
- izpuščaj
- sprememba števila belih krvnih celic
- okužbe
- povečana telesna temperatura

Krvne preiskave lahko pokažejo tudi:

- povečanje ravni jetrnih encimov v krvi

Pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko največ 1 od 10 oseb)

- vnetje pljuč
- poškodba jeter

Krvne preiskave lahko pokažejo tudi:

- povečanje ravni maščob v krvi

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zydelig

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zydelig

- **Učinkovina je idelalizib.** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg idelaliziba.
- **Druge sestavine zdravila so:**
 - Jedro tablete:*
mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza (E463), premreženi natrijev karmelozat, natrijev karboksimetilškrob, magnezijev stearat.
 - Filmska obloga:*
polivinilalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), titanov dioksid (E171), smukec (E553B), rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Zydelig in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete so rožnate, ovalne tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "GSI" in na drugi strani "150".

Na voljo je naslednja velikost pakiranja: zunanja škatla, ki vsebuje 1 platenko s 60 filmsko obloženimi tabletami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>