

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zydelig 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg idelalisiinibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 0,1 mg värvainet päikeseloojangukollane FCF (E110) (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Oranž ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega 9,7 mm x 6,0 mm, mille ühel küljel on pimetruk „GSI” ja teisel „100”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zydelig on näidustatud kombinatsioonis rituksimabiga kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL) raviks täiskasvanud patsientidele:

- kes on saanud eelnevalt vähemalt ühe ravikuuri (vt lõik 4.4) või
- esmavaliku ravimina 17p deletsiooni või TP53 mutatsiooni korral patsientidele, kelle jaoks puuduvad teised sobivad raviviisid (vt lõik 4.4).

Zydeligi monoteeraapia on näidustatud kahe eelneva raviskeemiga raskesti ravitava follikulaarse lümfoomiga (FL) täiskasvanud patsientidele (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Zydeligiga peab teostama vähiravis kogenud arst.

Annustamine

Soovitav annus on 150 mg idelalisiinibi kaks korda ööpäevas. Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumise või lubamatu toksilise toime ilmnemiseni.

Kui patsiendil jääb Zydeligi annus vahele ja plaanilisest manustamisest on möödunud kuni 6 tundi, peab patsient esimesel võimalusel võtma vahelejäänud annuse ning seejärel jätkama tavalise annustamisskeemiga. Kui patsiendil jääb annus vahele ja plaanilisest manustamisest on möödunud üle 6 tunni, peab patsient annuse vahele jätma ning seejärel jätkama tavalise annustamisskeemiga.

Annuse kohandamine

Maksa transaminaaside sisalduse suurenemine

Ravi Zydeligiga tuleb peatada aminotransferaasi sisalduse suurenemise korral 3. või 4. tasemele [alaniinaminotransferaasi (ALAT)/aspartaaminotransferaasi (ASAT) sisalduse suurenemine > 5 x üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN)]. Kui väärtused on langenud 1. tasemele või alla selle (ALAT/ASAT ≤ 3 x ULN), võib jätkata ravi annuses 100 mg kaks korda ööpäevas.

Kui toime ei kordu, võib annuse uuesti suurendada 150 mg-le kaks korda ööpäevas, vastavalt raviarsti äranägemisele.

Toime kordumisel tuleb ravi Zydelligiga peatada kuni väärtuste taandumiseni 1. tasemele või alla selle. Seejärel võib kaaluda ravi taasalustamist annusega 100 mg kaks korda ööpäevas, vastavalt raviarsti äranägemisele (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kõhulahtisus/koliit

Zydelig-ravi tuleb peatada 3. või 4. raskusastme kõhulahtisuse/koliidi puhul. Kui kõhulahtisus/koliit on taandunud 1. raskusastmele või alla selle, võib jätkata ravi annuses 100 mg kaks korda ööpäevas. Kui kõhulahtisus/koliit ei kordu, võib annuse uuesti suurendada 150 mg-le kaks korda ööpäevas, vastavalt raviarsti äranägemisele (vt lõik 4.8).

Pneumoniit

Pneumoniidi kahtlusel tuleb ravi Zydelligiga peatada. Kui pneumoniit on taandunud ja ravi uuesti alustamine on asjakohane, võib kaaluda ravi jätkamist annuses 100 mg kaks korda ööpäevas. Mõõduka või raske sümptomaatilise pneumoniidi või organiseeruva kopsupõletiku korral tuleb Zydelligiga ravi püsivalt lõpetada (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Lööve

Ravi Zydelligiga tuleb peatada 3. või 4. raskusastme lööbe puhul. Kui lööve on taandunud 1. raskusastmele või alla selle, võib jätkata ravi annuses 100 mg kaks korda ööpäevas. Kui lööve ei kordu, võib annuse uuesti suurendada 150 mg-le kaks korda ööpäevas, vastavalt raviarsti äranägemisele (vt lõik 4.8).

Neutropeenia

Kui neutrofiilide absoluutarv on alla 500 ühe mm^3 kohta, tuleb patsientidel Zydelligiga ravi peatada. Neutrofiilide absoluutarvu tuleb jälgida vähemalt iga nädal, kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥ 500 ühe mm^3 kohta. Siis võib jätkata ravi annuses 100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

Neutrofiilide absoluutarv 1000... < 1500/mm^3	Neutrofiilide absoluutarv 500... < 1000/mm^3	Neutrofiilide absoluutarv < 500/mm^3
Zydeligi annustamine jääb samaks.	Zydeligi annustamine jääb samaks. Neutrofiilide absoluutarvu tuleb jälgida vähemalt iga nädal.	Zydeligi annustamine tuleb katkestada. Neutrofiilide absoluutarvu tuleb jälgida vähemalt iga nädal, kuni neutrofiilide koguarv on $\geq 500/\text{mm}^3$, siis võib jätkata Zydelligiga annuses 100 mg kaks korda ööpäevas.

Erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel (vanuses ≥ 65 aastat) ei ole annuse spetsiifiline kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tarvis annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tarvis ravi alustamisel Zydelligiga annust kohandada, aga soovitatav on kõrvaltoimete hoolikam jälgimine (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta ei ole annuste soovitamiseks piisavalt andmeid. Seetõttu tuleb selles patsientide rühmas Zydelligi manustamisel olla ettevaatlik ja soovitatav on kõrvaltoimete hoolikam jälgimine (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Zydelligi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Zydellig on suukaudseks manustamiseks. Patsiente peab juhendama, et tablett tuleb tervelt alla neelata. Õhukese polümeerikattega tablette ei tohi närida ega purustada. Õhukese polümeerikattega tablette võib võtta koos söögiga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasked infektsioonid

Zydelligi ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel on tõendatud mis tahes süsteemne bakteriaalne, seen- või viirusinfektsioon.

Idelalisiinibiga on esinenud raskeid ja surmaga lõppenud infektsioone, sh oportunistlike infektsioone nagu *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud pneumoonia (PJP) ja tsütomegaloviirus. Seetõttu peavad kõik patsiendid saama profülaktilist ravi PJP vastu kogu idelalisiinibiga ravi ajal ja 2...6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Ravijärgse profülaktika kestus peab põhinema kliinilisel hinnangul, mille andmisel võidakse arvesse võtta patsiendi riskitegureid, nt samaaegne kortikosteroidravi ja pikaajaline neutropeenia (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida respiratoorsete nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal. Patsientidel tuleb soovitada kohe teatada uutest respiratoorsetest sümptomitest.

Idelalisiinibravi alguses ja muude tsütomegaloviirusinfektsiooni nähtude korral anamneesis on ravieelse positiivse tsütomegaloviiruse seroloogiaga patsiente soovitatav jälgida regulaarselt kliiniliselt ja laboratoorselt tsütomegaloviirusinfektsiooni suhtes. Hoolikalt tuleb jälgida tsütomegaloviiruse vireemiaga patsiente, kellel puuduvad seotud tsütomegaloviirusinfektsiooni nähud. Patsientidel, kellel leiti tõendeid tsütomegaloviiruse vireemia esinemise kohta ja esinevad tsütomegaloviirusinfektsiooni kliinilised nähud, tuleb kaaluda idelalisiinibravi katkestamist kuni infektsiooni taandumiseni. Kui idelalisiinibravi jätkamise kasulikkus kaalub hinnanguliselt üles riskid, tuleb kaaluda ennetavat tsütomegaloviiruse ravi.

Progressseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatiaga (PML) seonduva varasema või kaasuva immunosupressiivravi kontekstis on pärast idelalisiinibravi teatatud PML-i juhtudest. Arstid peavad uute või ägenevate neuroloogiliste, kognitiivsete või käitumuslike nähtude või sümptomitega patsientide diferentsiaaldiagnostikas kaaluma PML-i. Kui kahtlustatakse PML-i, tuleb rakendada sobivaid diagnostilisi hindamisi ning kuni PML-i välistamiseni ravi katkestada. Vähimagi kahtluse korral tuleb kaaluda suunamist neuroloogi juurde ja sobivaid PML-i diagnoosimise meetmeid, sh magnetresonantsomograafiat (eelistatavalt kontrastainega), liikvori (CSF) analüüsi JC viraalse DNA tuvastamiseks ning korduvaid neuroloogilisi hindamisi.

Neutropeenia

Idelalisiinibiga ravitud patsientidel on esinenud ravist põhjustatud 3. või 4. raskusastme neutropeeniat, sh febrilist neutropeeniat. Verepilti tuleb jälgida kõigil patsientidel vähemalt iga 2 nädala järel idelalisiinibravi esimese 6 kuu jooksul ja vähemalt iga nädal patsientidel, kellel on neutrofiilide absoluutarv vähem kui 1000 ühe mm³ kohta (vt lõik 4.2).

Hepatotoksilisus

Idelalisiin kliinilistes uuringutes on täheldatud ALATi ja ASATi sisalduse suurenemist 3. ja 4. tasemele ($> 5 \times \text{ULN}$). On esinenud ka maksarakkude kahjustusi, sealhulgas maksapuudulikkust. Maksa transaminaaside aktiivsuse tõusu täheldati üldjuhul esimese 12 ravinäda jooksul ning need olid annuse katkestamise järgselt pöörduvad (vt lõik 4.2). 26%-l idelalisiin kasutamist väiksema annusega jätkanud patsientidest ALATi ja ASATi aktiivsuse tõus kordus. ALATi/ASATi aktiivsuse 3. või 4. astme tõusu korral tuleb ravi Zydellig'iga katkestada ja jälgida maksa funktsiooni. Väärtuste taastumisel 1. astmel või madalamal tasemel ($\text{ALAT/ASAT} \leq 3 \times$ üle normi ülempiiri) võib ravi väiksema annusega jätkata.

Esimese 3 ravikuu jooksul tuleb ALATi, ASATi ja bilirubiini taset jälgida iga 2 nädala järel, seejärel lähtuvalt kliinilistest näidustustest. Juhul kui ALATi ja/või ASATi sisaldus tõuseb 2. tasemele või kõrgemale, tuleb patsiendi ALATi, ASATi ja üldbilirubiini sisaldusi jälgida iga nädal, kuni väärtused langevad 1. tasemele või madalamale.

Kõhulahtisus/koliit

Ravimiga seotud rasked koliidi juhud ilmnesid suhteliselt hilja (kuid) pärast ravi algust, mõnikord koos kiire ägenemisega, kuid need taandusid mõni nädal pärast annuse katkestamist ning sümptomaatilist lisaravi (nt põletikuvastaste ravimitega nagu enteraalne budesoniid).

Kogemused põletikulise soolehaiguse anamneesiga patsientide ravis on väga piiratud.

Pneumoniit ja organiseeruv kopsupõletik

Idelalisiin kasutamisel on teatatud pneumoniidi ja organiseeruva kopsupõletiku juhtudest (mõned on surmaga lõppenud). Patsientidel, kellel esinevad rasked pulmonaalsed tüsistused, tuleb idelalisiin kasutamine katkestada ja patsienti tuleb selgitava etioloogia osas hinnata. Mõõduka või raske sümptomaatilise pneumoniidi või organiseeruva kopsupõletiku diagnoosimisel tuleb alustada sobivat ravi ja ravi idelalisiiniga tuleb püsivalt lõpetada.

Rasked nahareaktsioonid

Idelalisiiniga on esinenud Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilist epidermaalset nekrolüüsi (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (DRESS). Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi surmaga lõppenud juhtudest on teatatud idelalisiin samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mida seostatakse nimetatud sündroomide tekkega. SJS-i, TEN-i või DRESS-i kahtlusel tuleb idelalisiinbravi katkestada ning patsienti hinnata ja vastavalt ravida. Kui SJS-i, TEN-i või DRESS-i diagnoos on kinnitatud, tuleb idelalisiin manustamine püsivalt lõpetada.

CYP3A indutseerijad

Idelalisiin plasmakontsentratsiooni võib vähendada koosmanustamine CYP3A indutseerijatega, nagu rifampitsiin, fenütoiin, naistepuna (*Hypericum perforatum*) või karbamasepiin. Kuna idelalisiin plasmakontsentratsioonide vähenemine võib vähendada efektiivsust, tuleb vältida Zydelligi koosmanustamist mõõdukate või tugevate CYP3A indutseerijatega (vt lõik 4.5).

CYP3A substraadid

Idelalisiin peamine metaboliit GS-563117 on tugev CYP3A4 inhibiitor. Seega võib idelalisiinil tekkida koostoimeid ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP3A vahendusel, mis võib viia teise ravimi seerumikontsentratsiooni suurenemiseni (vt lõik 4.5). Idelalisiin manustamisel koos teiste ravimitega tuleb CYP3A4 inhibiitoritega koosmanustamise soovitude osas tutvuda teise ravimi ravimi omaduste kokkuvõttega. Vältida tuleb idelalisiinbravi koos raskeid ja/või eluohtlikke kõrvaltoimeid põhjustavate CYP3A substraatidega (nt alfososiin, amiodaroon, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, ergotamiin, dihüdroergotamiin, kvetiapiin, lovastatiin, simvastatiin, sildenafil, midasolaam, triasolaam) ja võimalusel tuleb kasutada alternatiivseid ravimeid, mis on CYP3A4 inhibitsiooni suhtes vähem tundlikud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav kõrvaltoimete hoolikam jälgimine, sest selles rühmas on eeldatav plasmakontsentratsiooni suurenemine, eriti raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Idelalisiin kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud ühtegi raske maksafunktsiooni kahjustusega patsienti. Selles patsientide rühmas tuleb Zydelligi manustamisel olla ettevaatlik.

Krooniline hepatiit

Kroonilise hepatiidi, sh viirushepatiidi, ägenemisega patsientidel ei ole idelalisiin uuritud. Zydelligi manustamisel hepatiidi ägenemisega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad idelalisiin võtmise ajal ja kuni 1 kuu pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised peavad teise rasestumisvastase vahendina lisaks kasutama ka barjäärimeetodit, kuna hetkel ei ole teada, kas idelalisiin võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust.

Abiained

Zydellig sisaldab asovärvainet päikeseloojangukollane FCF (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Idelalisiin metaboliseerub peamiselt aldehüüdi oksüdaasi vahendusel ning vähemal määral CYP3A ja glükuronidatsiooni (UGT1A4) teel. Selle peamine metaboliit on GS-563117, mis ei ole farmakoloogiliselt aktiivne. Idelalisiin ja GS-563117 on P-gp ja BCRP substraadid.

Teiste ravimite toime idelalisiin farmakokineetikale

CYP3A indutseerijad

Kliinilise ravimite koostoimeuuringu käigus tuvastati, et 150 mg idelalisiin üksikannuse koosmanustamisel rifampitsiiniga (tugev CYP3A indutseerija) vähenes idelalisiin AUC_{inf} ~75% võrra. Zydelligi koosmanustamist mõõdukate või tugevate CYP3A indutseerijatega nagu rifampitsiin, fenütoiin, naistepuna või karbamasepiin tuleb vältida, kuna see võib vähendada efektiivsust (vt lõik 4.4).

CYP3A/P-gp inhibiitorid

Kliinilise ravimite koostoimeuuringu käigus tuvastati, et 400 mg idelalisiin üksikannuse koosmanustamisel 400 mg ketokonasooliga (tugev CYP3A, P-gp ja BCRP inhibiitor) üks kord ööpäevas suurenes idelalisiin C_{max} 26% võrra ja AUC_{inf} 79% võrra. Koosmanustamisel CYP3A/P-gp inhibiitoritega ei peeta idelalisiin algannuse kohandamist vajalikuks, aga soovitatav on kõrvaltoimete hoolikam jälgimine.

Idelalisiin toime teiste ravimite farmakokineetikale

CYP3A substraadid

Idelalisiin peamine metaboliit GS-563117 on tugev CYP3A inhibiitor. Kliinilise ravimite koostoimeuuringu käigus tuvastati, et idelalisiin koosmanustamisel midasolaamiga (tundlik CYP3A substraat) suurenes midasolaami C_{max} ~140% võrra ja AUC_{inf} ~440% võrra, mida põhjustas CYP3A inhibeerimine GS-563117 poolt. Idelalisiin koosmanustamine CYP3A substraatidega võib suurendada nende plasmakontsentratsiooni ja tugevdada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid. *In vitro* oli CYP3A4 inhibitsioon pöördumatu, seetõttu võib eeldada, et normaalne ensüümide aktiivsus taastub mitmeid päevi pärast idelalisiin manustamise lõpetamist.

Võimalikud koostoimed idelalisiin ja koosmanustatud ravimite (mis on CYP3A substraadid) vahel on loetletud tabelis 1 (suurenemisele viitab „↑”). See loend ei ole ammendav ja on mõeldud üksnes

juhiseks. Manustamisel koos teiste ravimitega tuleb CYP3A4 inhibiitoritega koosmanustamise soovitude osas üldjuhul tutvuda teise ravimi ravimi omaduste kokkuvõttega (vt lõik 4.4).

Tabel 1. Koostoimed idelalisiiniga ja teiste ravimite vahel, mis on CYP3A substraadid

Ravim	Idelalisiiniga eeldatav toime ravimi kontsentratsioonile	Kliinilised soovitusel manustamisel koos idelalisiiniga
ALFA 1-ADRENORETSEPTORITE ANTAGONISTID		
Alfusosiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Idelalisiiniga ei tohi manustada koos alfusosiiniga.
VALUVAIGISTID		
Fentanüül, alfentaniil, metadoon, buprenorfiin/naloksoon	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitatav on kõrvaltoimete (nt respiratoorne depressioon, sedatsioon) hoolikas jälgimine.
ANTIARÜTMIKUMID		
Amiodaroon, kinidiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Idelalisiiniga ei tohi manustada koos amiodarooni või kinidiiniga.
Bepriidil, disopüramiid, lidokaiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitatav on kliiniline jälgimine.
VÄHIVASTASED RAVIMID		
Türosiini kinaasi inhibiitorid, nagu dasatiniib ja nilotiniib, samuti ka vinkristiin ja vinblastiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitatav on hoolikalt jälgida nende vähivastaste ravimite talutavust.
ANTIKOAGULANDID		
Varfariin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Koos idelalisiiniga manustamise ajal ning idelalisiiniga katkestamise järgselt on soovitatav jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhet (INR).
KRAMBIVASTASED RAVIMID		
Karbamasepiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Krambivastaste ravimite sisaldust tuleb jälgida.
ANTIDEPRESSANDID		
Trasodoon	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitatav on antidepressandi hoolikas tiitrimine ning depressioonivastase toime jälgimine.
PODAGRAVASTASED RAVIMID		
Kolhitsiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Vajalikuks võib osutada kolhitsiini annuse vähendamise. Neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele ei tohi idelalisiiniga manustada koos kolhitsiiniga.
ANTIHIPERTENSIIVSED RAVIMID		
Amlodipiin, diltiaseem, felodipiin, nifedipiin, nikardipiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitatav on ravitoime ja kõrvaltoimete kliiniline jälgimine.
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Seeninfektsioonivastased ravimid		
Ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitatav on kliiniline jälgimine.

Ravim	Idelalisiibi eeldatav toime ravimi kontsentratsioonile	Kliinilised soovitusel manustamisel koos idelalisiibiga
Mükobakterivastased ravimid		
Rifabutiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitatav on hoolikam jälgimine rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete, sh neutropeenia ja uveiidi osas.
HCV proteaasi inhibiitorid		
Botsepreviir, telapreviir	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitatav on kliiniline jälgimine.
Makroliidantibootikumid		
Klaritromütsiin, telitromütsiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Normaalse neerufunktsiooniga või kerge neerufunktsiooni kahjustusega [kreatiniini kliirens (CrCl) 60..90 ml/min] patsientidel ei ole tarvis klaritromütsiini annust muuta. Patsiente, kelle CrCl on < 90 ml/min, on soovitatav kliiniliselt jälgida. Patsientidel, kelle CrCl on < 60 ml/min, tuleb kaaluda alternatiivseid bakterivastaseid ravimeid. Telitromütsiini kasutamisel on soovitatav kliiniline jälgimine.
ANTIPSÜHHOOTIKUMID / NEUROLEPTIKUMID		
Kvetiapiin, pimosiid	↑ kontsentratsiooni seerumis	Idelalisiibi ei tohi manustada koos kvetiapiini või pimosiidiga. Kaaluda võib alternatiivsete ravimite, nt olansapiin, kasutamist.
ENDOTELIINI RETSEPTORI ANTAGONISTID		
Bosentaan	↑ kontsentratsiooni seerumis	Tuleb olla ettevaatlik ja patsiente hoolikalt jälgida bosentaaniga seostuva toksilisuse suhtes.
TUNGALTERA ALKALOIDID		
Ergotamiin, dihidroergotamiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Idelalisiibi ei tohi manustada koos ergotamiini ja dihidroergotamiiniga.
SEEDETRAKTI MOTOORIKAT PARANDAVAD AINED		
Tsisapriid	↑ kontsentratsiooni seerumis	Idelalisiibi ei tohi manustada koos tsisapriidiga
GLÜKOKORTIKOIDID		
Inhaleeritavad/nasaalsed kortikosteroidid: Budesoniid, flutikasoon	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitatav on kliiniline jälgimine.
Suukaudne budesoniid	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitatav on kortikosteroidide toime tugevnemise nähtude/sümptomite jälgimine.

Ravim	Idelalisiibi eeldatav toime ravimi kontsentratsioonile	Kliinilised soovitused manustamisel koos idelalisiibiga
HMG CO–A REDUKTAASI INHIBIITORID		
Lovastatiin, simvastatiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Idelalisiibi ei tohi manustada koos lovastatiini või simvastatiiniga.
Atorvastatiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitav on kliiniline jälgimine ja kaaluda tuleb atorvastatiini madalamat algannust. Alternatiivina võib kaaluda üleminekut pravastatiinile, rosuvastatiinile või pitavastatiinile.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitav on ravitoime jälgimine.
INHALEERITAVAD BEETAAGONISTID		
Salmeterool	↑ kontsentratsiooni seerumis	Salmeterooli ja idelalisiibi koosmanustamine ei ole soovitatav. Selline kombinatsioon võib suurendada salmeterooliga seostuvate kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (sh QT pikenemine, palpitatsioonid ja siinustahhükardia) tekkeriski.
FOSFODIESTERAASI INHIBIITORID		
Sildenafil	↑ kontsentratsiooni seerumis	Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis: Idelalisiibi ei tohi koosmanustada sildenafiliga.
Tadalafiil	↑ kontsentratsiooni seerumis	Tadalafiili koosmanustamisel idelalisiibiga tuleb olla ettevaatlik, sh kaaluda annuse vähendamist. Erektsioonihäirete ravis:
Sildenafil, tadalafiil	↑ kontsentratsiooni seerumis	Eriti ettevaatlik tuleb olla sildenafili või tadalafiili määramisel koos idelalisiibiga; kaaluda võib annuse vähendamist ning kõrvaltoimete osas tuleb hoolikamalt jälgida.
RAHUSTID/HÜPNOOTIKUMID		
Midasolaam (suukaudne), triasolaam	↑ kontsentratsiooni seerumis	Idelalisiibi ei tohi manustada koos midasolaami (suukaudne) või triasolaamiga.
Buspiroon, klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, solpideem	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitav on rahustite/hüpnootikumide kontsentratsiooni jälgimine ja kaaluda võib annuse vähendamist.

CYP2C8 substraadid

In vitro idelalisiib nii inhibeeris kui indutseeris CYP2C8, aga ei ole teada, kas see avaldub ka *in vivo* toimena CYP2C8 substraatidele. Zydeligi kasutamisel koos kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mis on CYP2C8 substraadid (paklitakseel), tuleb olla ettevaatlik.

Indutseeritavate ensüümide substraadid (nt CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ja UGT)

In vitro indutseeris idelalisiin mitmeid ensüüme ning indutseeritavate ensüümide, nagu CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ja UGT substraatide plasmakontsentratsiooni vähenemise riski ja seega efektiivsuse vähenemist ei saa välistada. Zydeligi kasutamisel koos kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mis on nende ensüümide substraadid (varfariin, fenütoiin, S-mefenütoiin), tuleb olla ettevaatlik.

BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ja P-gp substraadid

Manustamine tervetele osalejatele koos 150 mg idelalisiiniga korduvannustega kaks korda ööpäevas andis tulemuseks võrreldava plasmakontsentratsiooni rosuvastatiinile (AUC 90% CI: 87, 121) ja digoksiinile (AUC 90%, CI: 98, 111), mis viitab BCRP, AOTP1B1/1B3 või süsteemse P-gp kliiniliselt olulise inhibeerimise puudumisele idelalisiiniga poolt. P-gp inhibeerimise riski seedetraktis, mille tulemusena võib tõusta intestinaalsele P-gp-le tundlike substraatide (nt dabigatraaneteksilaat) plasmakontsentratsioon, ei saa välistada.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasedumisvastased vahendid

Loomkatsete põhjal võib idelalisiin loodet kahjustada. Naised peavad vältima rasedumist Zydeligi võtmise ajal ja kuni 1 kuu pärast ravi lõppu. Seetõttu peavad fertiilses eas naised Zydeligi võtmise ajal ja kuni 1 kuu pärast ravi lõppu kasutama äärmiselt efektiivseid rasedumisvastaseid vahendeid. Hetkel ei ole teada, kas idelalisiin võib vähendada hormonaalsete rasedumisvastaste vahendite efektiivsust ja seetõttu peavad hormonaalseid rasedumisvastaseid vahendeid kasutavad naised teise rasedumisvastase vahendina lisaks kasutama ka barjäärimeetodit.

Rasedus

Idelalisiiniga kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Zydeligi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasedumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas idelalisiin ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Zydeligiga ravi ajal.

Fertiilsus

Idelalisiiniga mõju kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud idelalisiiniga potentsiaalselt kahjulikku toimet fertiilsusele ja loote arengule (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zydeligi ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõrvaltoimete hinnang tugineb kahel III faasi uuringul (uuring 312-0116 ja uuring 312-0119) ning kuuel I ja II faasi uuringul. Uuring 312-0116 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, kus 110 varem ravitud KLL-iga osalejat said idelalisiiniga + rituksimabi. Lisaks hakkasid 86 selles uuringus osalejat, kes olid randomiseeritud platseebo + rituksimabi rühma, saama

jätku-uuringus (uuring 312-0117) ainuravimina idelalisiin. Uuring 312-0119 oli randomiseeritud kontrolliga avatud uuring, kus 173 varem ravitud KLL-iga osalejat said idelalisiin + ofatumumabi. I ja II faasi uuringutes hinnati idelalisiin ohutust kokku 536-l pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajatega uuritaval, sh 400-l uuritaval, kes said idelalisiin (mis tahes annuses) ainuravimina ja 136 uuritaval, kes said idelalisiin kombinatsioonis CD20-vastase monoklonaalse antikehaga (rituksimab või ofatumumab).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Idelalisiin ainuravi või CD20-vastaste monoklonaalsete antikehadega (rituksimab või ofatumumab) kombineeritud ravi ajal teatatud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 2. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide, eelisterminite ja esinemissageduse kaupa. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajatega uuritaval, kes said idelalisiin

Reaktsioon	Mis tahes aste	Aste ≥ 3
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		
Infektsioonid (sh <i>Pneumocystis jirovecii</i> põhjustatud pneumoonia ja tsütomegaloviirus)*	Väga sage	Väga sage
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		
Neutropeenia	Väga sage	Väga sage
Lümfotsütoos**	Väga sage	Väga sage
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		
Pneumoniit	Sage	Sage
Organiseeruv kopsupõletik****	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
<i>Seedetrakti häired</i>		
Kõhulahtisus/koliit	Väga sage	Väga sage
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		
Transaminaaside sisalduse suurenemine	Väga sage	Väga sage
Maksarakkude kahjustus	Sage	Sage
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		
Lööve***	Väga sage	Sage
Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermaalne nekrolüüs****	Harv	Harv
Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)****	Teadmata	Teadmata
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		
Püreeksia	Väga sage	Sage
<i>Uuringud</i>		
Triglütseriidide sisalduse suurenemine	Väga sage	Sage

* Hõlmavad nii oportunistlikke infektsioone kui ka bakteriaalseid ja viirusinfektsioone, nt pneumoonia, bronhiit ja sepsis.

** Idelalisiinist põhjustatud lümfotsütoosi ei tohiks muude kliiniliste leidude puudumisel lugeda haiguse progresseerumiseks (vt lõik 5.1).

*** Sh eelisterminid generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit, ravimilööve, lööve, erütematoosne lööve, üldine lööve, makulaarne lööve, makulopapulaarne lööve, papulaarne lööve, sügelev lööve, pustulaarne lööve, vesikulaarne lööve, paapulid, nahanaastud ja eksfoliatiivne lööve.

**** Täheldatud turuletulekujärgsete andmete põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid (vt lõik 4.4)

Idelalisiibi kliiniliste uuringute idelalisiibi ravirühmades täheldati üldist infektsioonide, sh 3. ja 4. raskusastme infektsioonid, suuremat esinemissagedust võrreldes kontrollrühmadega. Kõige sagedamini täheldati respiratoorsüsteemi infektsioone ja sepsisejuhte. Mitmel juhul patogeeni ei tuvastatud, kuigi tuvastatute hulgas oli nii konventsionaalseid kui ka oportunistlikke patogeene, sh PJP ja tsütomegaloviirus. Peagu kõik PJP-infektsioonid, sh surmaga lõppenud juhud, esinesid PJP-profülaktika puudumise korral. On täheldatud PJP juhte pärast idelalisiibravi lõpetamist.

Lööve

Lööve oli üldiselt kerge kuni mõõdukas ning põhjustas ravi katkestamist 2,1%-l osalejatest. Uuringutes 312-0116, 312-0117 ja 312-0119 esines löövet (generaliseerunud eksfoliativse dermatiidi, ravimilööbe, lööbe, erütematoosse lööbe, üldise lööbe, makulaarse lööbe, makulopapulaarse lööbe, papulaarse lööbe, sügeleva lööbe, pustulaarse lööbe, vesikulaarse lööbe, paapulite ja nahanaastudena) 31,1%-l uuritavatest, kes said idelalisiib + CD20-vastast monoklonaalset antikeha (rituksimab või ofatumumab) ja 8,2%-l uuritavatest, kes said ainult CD20-vastast monoklonaalset antikeha (rituksimab või ofatumumab). Nendest esines 3. raskusastme löövet 5,7%-l idelalisiibi + CD20-vastase monoklonaalse antikeha (rituksimab või ofatumumab) ravirühmas osalejatest ja 1,5%-l ainult CD20-vastase monoklonaalse antikeha (rituksimab või ofatumumab) ravirühmas osalejatest. 4. astme kõrvaltoimet ei esinenud ühelgi uuritaval. Lööve allus reeglina ravile (nt paiksed ja/või suukaudsed steroidid, difenhüdramiin) ja raskematel juhtudel annuse katkestamisele (vt lõik 5.3, „Fototoksilisus“).

Rasked nahareaktsioonid (vt lõik 4.4).

SJS-i, TEN-i ja DRESS-i on esinenud idelalisiibi samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mida seostatakse nimetatud sündroomide tekkega (bendamustiin, rituksimab, allopurinool, amoksitsilliin ja sulfametoksasool/trimetoprim). SJS või TEN tekkis ühe kuu jooksul ravimite koosmanustamise algusest ja lõppes mõnedel juhtudel surmaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisel tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude osas (vt lõik 4.8). Zydelligi üleannustamise ravi hõlmab üldiseid toetavaid meetmeid, sh patsiendi eluliste näitajate ning kliinilise seisundi jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained; ATC-kood: L01EM01

Toimemehhanism

Idelalisiib inhibeerib fosfatidüülinositol 3-kinaasi p110 δ (PI3K δ), mis on B-rakulistes pahaloomulistes kasvajates hüperaktiivne ning keskne mitmetele signaaliülekanne radadele, mis juhivad pahaloomuliste rakkude proliferatsiooni, ellujäämist, lähtestust ja säilivust lümfoidsetes kudedes ja luuüdis. Idelalisiib inhibeerib selektiivselt adenosiin-5'-trifosfaadi (ATP) seondumist PI3K δ katalüütilise domeeniga, inhibeerides seega olulise, lipiidide sekundaarse teabeedastaja fosfatidüülinositolüül fosforüülimist ning takistades Akt (proteiini kinaas B) fosforüülimist.

Idelalisiinib indutseerib apoptoosi ja inhibeerib proliferatsiooni pahaloomulistest B-rakkudest ja esmastest kasvajarakkudest tuletatud rakuliinides. Kemokiinide CXCL12 ja CXCL13 poolt indutseeritud kemokiinretseptorite CXCR4 ja CXCR5 signaalide pärssimise teel inhibeerib idelalisiinib pahaloomuliste B-rakkude lähtetust ja säilivust kasvaja mikrokeskkonnas, sealhulgas lümfoidsetes kudedes ja luuüdis.

Idelalisiinibravi vastase resistentsuse tekkemehhanismi ei ole kliinilistes uuringutes tuvastatud. Edasise selleteemalise uuringuid ei ole praeguste B-rakkude pahaloomulisuse uuringute raames kavandatud.

Farmakodünaamilised toimed

Elektrokardiograafia

Platseebo- ja positiivse kontrolliga (moksifloksasiin 400 mg) ristuuris hinnati 40 tervel osalejal idelalisiinib 150 mg ja 400 mg toimet QT/QTc intervallile. Annustes, mis ületasid maksimaalse soovitusliku annuse 2,7 korda, idelalisiinib QT/QTc intervalle ei pikendanud (st < 10 ms).

Lümfotsütoos

Pärast ravi alustamist idelalisiinibiga on täheldatud lümfotsüütide arvude ajutist tõusu (s.t $\geq 50\%$ tõusu ravieelselt tasemelt ja üle lümfotsüütide absoluutarvu 5000/ μl). See tekib ligikaudu kahel kolmandikul KLL-iga patsientidest, keda ravitakse idelalisiinibi monoterapiaga, ja neljandikul KLL-iga patsientidest, kes saavad idelalisiinibiga kombinatsioonravi. Isoleeritud lümfotsütoos tekib tavaliselt idelalisiinibravi 2 esimese nädala jooksul ning on sageli seotud lümfadenopaatia vähenemisega. See täheldatud lümfotsütoos on farmakodünaamiline toime ja seda ei tohiks lugeda muude kliiniliste leidude puudumisel haiguse progresseerumiseks.

Kliiniline efektiivsus kroonilise lümfoidse leukeemia korral

Idelalisiinib kombinatsioonis rituksimabiga

Uuring 312-0116 oli III faasi randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, kus osales 220 varem ravitud KLL-iga uuritavat, kes vajasisid ravi, kuid keda ei peetud tsütotoksilise kemoterapia jaoks sobilikuks. Osalejad randomiseeriti suhtes 1:1 saama 8 tsükli rituksimabi (esimene tsükkel annusega 375 mg/m² kehapiina kohta, järgmised tsüklid annusega 500 mg/m² kehapiina kohta) kombinatsioonis suukaudse platseeboga kaks korda ööpäevas või 150 mg idelalisiinibiga kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumise või lubamatu toksilise toime ilmnemiseni.

Vanuse mediaan oli 71 eluaastat (vahemikus 47..92), 78,2% osalejatest olid üle 65-aastased, 65,5% meessoost, 90,0% valged, 64,1%-l oli Rai III või IV staadium ja 55,9%-l oli Binet C-staadium. Enamikul osalejatest esinesid ebasoodsad tsütogeneetilise prognoosi faktorid: 43,2%-l 17p kromosoomi deletsioon ja/või tuumori valgu 53 (*TP53*) mutatsioon ja 83,6%-l muteerumata geenid immunoglobuliini raske ahela muutuv piirkonnas (*immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV*). Ajavahemiku mediaan KLL-i diagnoosist randomiseerimiseni oli 8,5 aastat. Osalejate mediaanne kumulatiivse haiguse hindamise skaala (*Cumulative Illness Rating Scale, CIR*) skoor oli 8. Eelnevate ravikuuride mediaan arv oli 3,0. Peaaegu kõik (95,9%) osalejad olid eelnevalt saanud CD20-vastaseid monoklonaalseid antikehi. Esmane tulemusnäitaja oli progresseerumiseta elulemus (*progression free survival, PFS*). Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelites 3 ja 4. PFS-i Kaplan-Meieri kõver on toodud joonisel 1.

Võrreldes platseebo + rituksimabiga andis idelalisiinib + rituksimabi ravi kasutamine statistiliselt oluliselt paremaid ja kliiniliselt tähendusrikkaid tulemusi füüsilises, sotsiaalses ja funktsionaalses heaolus ning samuti ka vähiravi funktsionaalse hinnangu (*Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia, FACT-LEU*) instrumentide leukeemia-spetsiifilises allskaalas ning statistiliselt oluliselt paremaid ja kliiniliselt tähendusrikkaid tulemusi ärevuses, depressioonis ja tavategevustes, määratuna EuroQoli viiemõõtmelise instrumendiga (EQ-5D).

Tabel 3. Uuringu 312-0116 efektiivsuse tulemused

	Idelalisiib + R N = 110	Platseebo + R N = 110
PFS Mediaan (kuudes) (95% CI)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
Riskisuhe (95% CI)	0,15 (0,09; 0,24)	
P-väärtus	< 0,0001	
ORR* n (%) (95% CI)	92 (83,6%) (75,4; 90,0)	17 (15,5%) (9,3; 23,6)
Šansside suhe (95% CI)	27,76 (13,40; 57,49)	
P-väärtus	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95% CI)	102/106 (96,2%) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7%) (2,7; 13,4)
Šansside suhe (95% CI)	225,83 (65,56; 777,94)	
P-väärtus	< 0,0001	
OS[^] Mediaan (kuudes) (95% CI)	NR (NR, NR)	20,8 (14,8; NR)
Riskisuhe (95% CI)	0,34 (0,19; 0,60)	
P-väärtus	0,0001	

CI: usaldusintervall; R: rituksimab; n: ravivastusega osalejate arv; N: osalejate arv rühmas; NR: ei saavutatud (*not reached*). PFS-i, üldise ravivastuse määra (*overall response rate*, ORR) ja lümfisõlmede ravivastuse (*lymph node response rate*, LNR) analüüsid tuginesid sõltumatu hindamiskomitee (*independent review committee*, ICR) hinnangule.

* ORR-i defineerimisel võeti aluseks osalejate osakaal, kes saavutasid täieliku ravivastuse (*complete response*, CR) või osalise ravivastuse (*partial response*, PR) vastavalt 2013 riikliku üldise vähivõrgustiku (*National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) ravivastuse kriteeriumidele ja Cheson (2012).

** LNR-i defineerimisel võeti aluseks osalejate osakaal, kes saavutasid $\geq 50\%$ vähenemise kõigi peamiste haiguskohtade suurimates ristdiameetrites. Sellesse analüüsi kaasati ainult need osalejad, kellel olid tehtud nii ravieelne hinnang kui ka ≥ 1 arvestatav raviäegne hinnang.

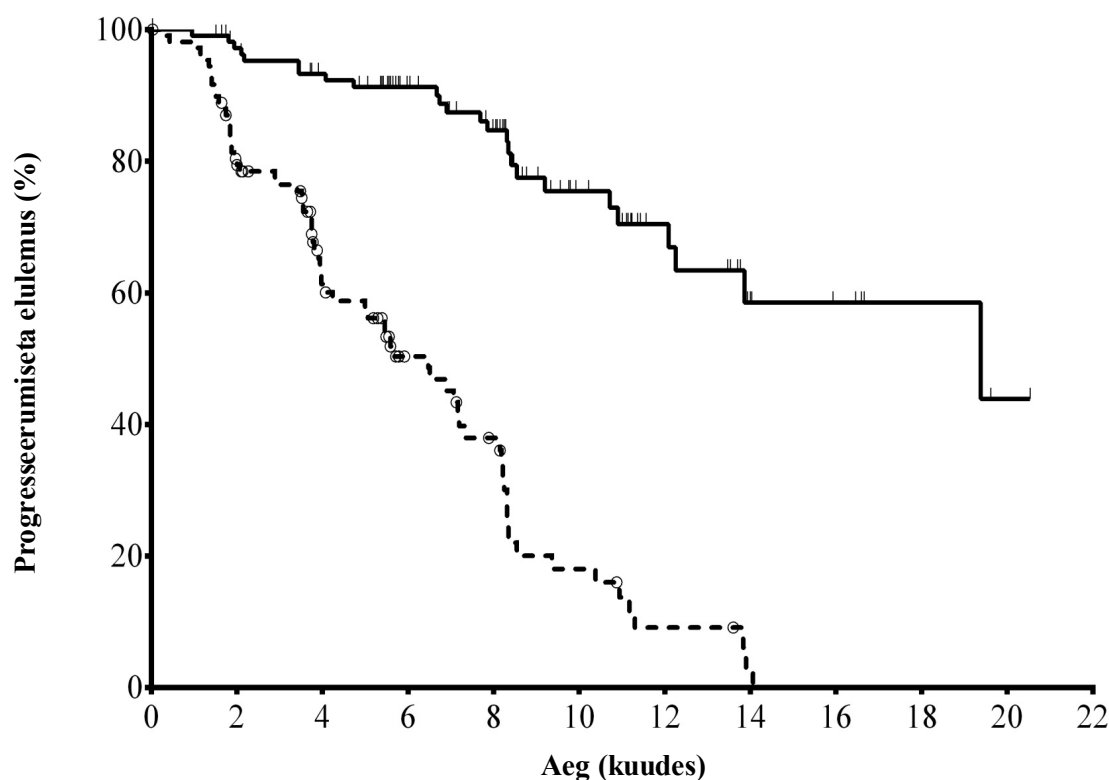
[^] Üldise elulemuse (*overall survival*, OS) analüüs hõlmab andmeid osalejatelt, kes said uuringus 312-0116 platseebo + R ja seejärel jätku-uuringus (ravikavatsuse analüüsi alusel) idelalisiibi.

Tabel 4. PFS-i ja ravivastuse määrade kokkuvõtte eelspetsifitseeritud rühmade lõikes uuringus 312-0116

	Idelalisiib + R N = 46	Platseebo + R N = 49
17p deletsioon/TP53 mutatsioon		
PFS mediaan (kuudes) (95% CI)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Riskisuhe (95% CI)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95% CI)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
Muteerumata IGHV	N = 91	N = 93
PFS mediaan (kuudes) (95% CI)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Riskisuhe (95% CI)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95% CI)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1 (8,5; 24,0)
Vanus ≥ 65 aastat	N = 89	N = 83
PFS mediaan (kuudes) (95% CI)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Riskisuhe (95% CI)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95% CI)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

CI: usaldusintervall; R: rituksimab; N: osalejate arv rühmas; NR: ei saavutatud (*not reached*)

Joonis 1: PFS-i Kaplan-Meieri kõver uuringust 312-0116 (ravikavatsusega populatsioon)



N riskirühmas (kõrvaltoimed)

Idelalisiiib + 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)
Platseebo + 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)

Pidevjoon: idelalisiiib + R (N = 110), katkendlik joon: platseebo + R (N = 110)

R: rituksimab; N: osalejate arv rühmas

PFS-i analüüs tugines IRC hinnangul. Platseebo + R rühma kuulunud osalejate kokkuvõtte hõlmab andmeid kuni idelalisiiibi esimese annuseni jätku-uuringus.

Uuringusse 101-08/99 kaasati 64 eelnevalt ravimata KLL-iga osalejat, kellest viiel oli väike lümfotsütaarne lümfoom (VLL). Uuringus osalejad said idelalisiiibi 150 mg kaks korda ööpäevas ja rituksimabi 375 mg/m² kehapiina kohta nädalas 8 annusena. ORR oli 96,9%, sh 12 CR-i (18,8%) ja 50 PR-i (78,1%); neist 3 CR-i ja 6 PR-i 17p deletsiooniga ja/või *TP53* mutatsiooniga osalejal ning 2 CR-i ja 34 PR-i muteerumata *IGHV*-ga uuritava. Keskmine ravivastuse kestus (DOR) jäi saavutamata.

Idelalisiiib kombinatsioonis ofatumumabiga

Uuring 312-0119 oli III faasi randomiseeritud avatud mitmekeskuseline paralleelrühmaga 261 varem ravitud KLL-iga osalejal, kellel esines mõõdetav lümfadenopaatia, kes vajasid ravi ning kellel esines KLL-i progresseerumine < 24 kuu jooksul alates viimase eelneva ravikuuri lõpetamisest. Osalejad randomiseeriti suhtes 2:1 saama idelalisiiibi 150 mg kaks korda ööpäevas ja 12 infusiooni ofatumumabi 24 nädala jooksul või ainult 12 infusiooni ofatumumabi 24 nädala jooksul. Esimene ofatumumabi infusioon manustati 300 mg annusena ja jätkati kas 1000 mg annusega idelalisiiibi + ofatumumabi rühmas või 2000 mg annusega ainult ofatumumabi rühmas, 7 annust nädalas ja seejärel 4 annust iga 4 nädala järel. Idelalisiiibi võeti kuni haiguse progresseerumise või lubamatu toksilise toime ilmnemiseni.

Vanuse mediaan oli 68 eluaastat (vahemikus 61...74), 64,0% osalejatest olid üle 65-aastased, 71,3% meessoost, 84,3% valged; 63,6%-l oli Rai III või IV staadium ja 58,2%-l oli Binet C-staadium. Enamikul osalejatest esinesid ebasoodsad tsütogeneetilise prognoosi faktorid: 39,5%-l oli 17p kromosoomi deletsioon ja/või TP53 mutatsioon ja 78,5%-l muteerumata geenid *IGHV*-s. Ajavahemiku

mediaan alates diagnoosist oli 7,7 aastat. Uuritavate CIRS-skoori mediaan oli 4. Eelnevate ravikuuride mediaanarv oli 3,0. Esmane tulemusnäitaja oli PFS. Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelites 5 ja 6. PFS-i Kaplani-Meieri kõver on toodud joonisel 2.

Tabel 5. Uuringu 312-0119 efektiivsuse tulemused

	Idelalisiib + O N = 174	Ofatumumab N = 87
PFS Mediaan (kuudes) (95% CI)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Riskisuhe (95% CI)	0,27 (0,19; 0,39)	
P-väärtus	< 0,0001	
ORR* n (%) (95% CI)	131 (75,3%) (68,2; 81,5)	16 (18,4%) (10,9; 28,1)
Šansside suhe (95% CI)	15,94 (7,8; 32,58)	
P-väärtus	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95% CI)	153/164 (93,3%) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4; 12,2)
Šansside suhe (95% CI)	486,96 (97,91; 2424,85)	
P-väärtus	< 0,0001	
OS Mediaan (kuudes) (95% CI)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,9; NR)
Riskisuhe (95% CI)	0,74 (0,44; 1,25)	
P väärtus	0,27	

CI: usaldusintervall; O: ofatumumab; n: ravivastusega uuritavate arv; N: uuritavate arv rühmas; NR: ei saavutatud (*not reached*). PFS-i, üldise ravivastuse määra (*overall response rate*, ORR) ja lümfisõlmede ravivastuse (*lymph node response rate*, LNR) analüüsid tuginesid sõltumatu hindamiskomitee (*independent review committee*, ICR) hinnangule.

* ORR-i defineerimisel võeti aluseks osalejate osakaal, kes saavutasid täieliku ravivastuse (*complete response*, CR) või osalise ravivastuse (*partial response*, PR) ja säilitasid ravivastuse vähemalt 8 nädala jooksul.

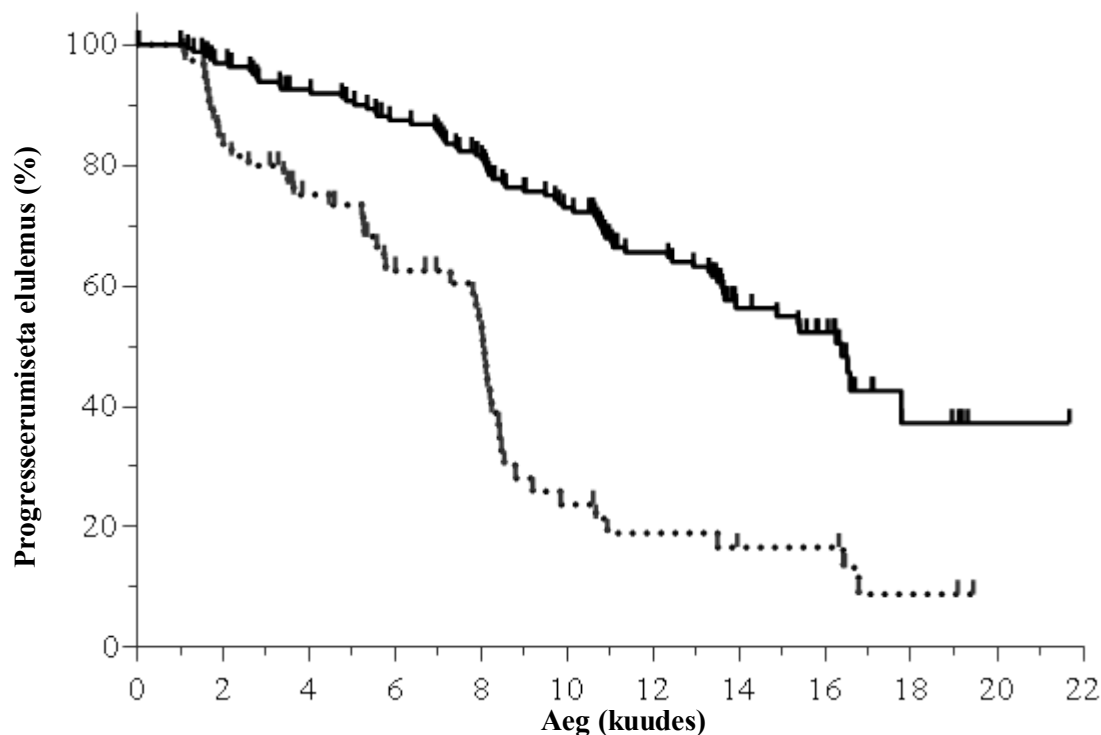
** LNR-i defineerimisel võeti aluseks osalejate osakaal, kes saavutasid $\geq 50\%$ vähenemise kõigi peamiste haiguskollete suurimates ristdiameetrites. Sellesse analüüsi kaasati ainult need osalejad, kellel olid tehtud nii ravieelne hinnang kui ka ≥ 1 arvestatav raviäegne hinnang.

Tabel 6. PFS-i ja ravivastuse määrade kokkuvõtte eelspetsifitseeritud rühmade lõikes uuringus 312-0119

	Idelalisiib + O N = 70	Ofatumumab N = 33
17p deletsioon/TP53 mutatsioon		
PFS mediaan (kuudes) (95% CI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Riskisuhe (95% CI)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95% CI)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
Muteerumata IGHV	N = 137	N = 68
PFS mediaan (kuudes) (95% CI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Riskisuhe (95% CI)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95% CI)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
Vanus ≥ 65 aastat	N = 107	N = 60
PFS mediaan (kuudes) (95% CI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Riskisuhe (95% CI)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95% CI)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

CI: usaldusintervall; O: ofatumumab; N: uuritavate arv rühmas

Joonis 2. PFS-i Kaplan-Meieri kõver uuringust 312-0119 (ravikavatsusega populatsioon)



N riskirühmas (kõrvaltoimed)

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

Pidevjoon: idelalisib + O (N = 174), katkendlik joon: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: uuritavate arv rühmas

Kliiniline efektiivsus follikulaarse lümfoomi korral

Idelalisibi ohutust ja efektiivsust hinnati ühe ravirühmaga mitmekeskeselises uuringus (uuring 101-09), kus osales 125 passiivse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga [(*indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma, iNHL*), sh FL, n = 72; VLL, n = 28; lümfooplasmatsütaarne lümfoom/Waldenströmi makroglobulineemia (*lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinaemia, LPL/WM*), n = 10 ja marginaaltooni lümfoom (*marginal zone lymphoma, muu MZL*), n = 15] osalejat. Kõik osalejad olid rituksimabiga raskesti ravitavad ja 124 osalejat 125-st olid raskesti ravitavad vähemalt ühe alküleeriva preparaadiga. 112 (89,6%) olid raskesti ravitavad uuringusse registreerimisele eelnenud raviskeemiga.

125-st registreeritud osalejast 80 (64%) olid meessoost, ea mediaan oli 64 eluaastat (vahemikus 33...87) ja 110 (89%) olid valged. Osalejad said idelalisib 150 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumise või lubamatu toksilise toime ilmnemiseni.

Esmane tulemusnäitaja oli ORR, mida defineeriti kui osalejate osakaalu, kes saavutasid CR-i või PR-i [pahaloomulise lümfoomi ravivastuse uuendatud kriteeriumide (Cheson) alusel]; ning Waldenströmi makroglobulineemiaga osalejatel kui minimaalset ravivastust (*minor response, MR*) [Waldenströmi makroglobulineemia ravivastuse hinnangu (Owen) alusel]. DOR oli teisene tulemusnäitaja ning seda defineeriti kui ajavahemikku esimesest dokumenteeritud ravivastusest (CR, PR või MR) kuni esimese dokumenteeritud haiguse progresseerumiseni või surmani (mis tahes põhjusel). Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7. Uuringu 101-09 efektiivsuse kokkuvõte (IRC hinnang)

Näitajad	iNHL üldkohort (N = 125) n (%)	FL alarühm (N = 72) n (%)
ORR* 95% CI	72 (57,6%) 48,4...66,4	40 (55,6%) 43,4...67,3
Ravivastuse kategooria*† CR PR	13 (10,4%) 58 (46,4%)	12 (16,7%) 28 (38,9%)
Mediaanne DOR (kuudes) (95% CI)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
Mediaanne PFS (kuudes) (95% CI)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
Mediaanne OS (kuudes) (95% CI)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NR)

CI: usaldusintervall; n: ravivastusega osalejate arv

NR: ei saavutatud

* Sõltumatu hindamiskomitee (*independent review committee*, IRC) poolt kindlaks määratud ravivastus, kus ORR = täielik ravivastus (*complete response*, CR)+ osaline ravivastus (*partial response*, PR) + nõrk vastus (*minor response*, MR) WM-iga osalejatel.

† iNHL-i üldkohordis esines ühel WM-iga sapipõievähi kahtlusega osalejal (0,6%) parim MRi üldvastus

Kõigi osalejate mediaanne DOR oli 12,5 kuud (12,5 kuud kõigil VLL-iga osalejatel ning 11,8 kuud FL-i, 20,4 kuud LPL/WM-i ja 18,4 kuud MZL-iga osalejatel). 122-st osalejast, kelle lümfisõlmi oli võimalik mõõta nii enne ravi kui ravi ajal, saavutasid 71 osalejat (58,2%) $\geq 50\%$ vähenemise kõigi peamiste haiguskollete diameetrites (*sum of the products of the diameters*, SPD). 53-st ravivastusega osalejast 41-l (32,8%) oli haigus stabiilne, 10-l (8,0%) oli haigus progresseeruv ja 2-l (1,6%) ei olnud võimalik hinnata. Mediaanne OS, sh kõigi 125 osaleja pikaajaline järelkontroll, oli 48,6 kuud. Mediaanne OS, sh kõigi FL-iga osalejate pikaajaline järelkontroll, oli 61,2 kuud.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada idelalisiibiga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta küpsete B-rakkudega kasvajate ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast idelalisiibi üksikannuse suukaudset manustamist täheldati plasma tippkontsentratsioone 2...4 tundi pärast söögijärgset manustamist ja 0,5...1,5 tunni möödumisel kui manustati tühja kõhuga.

Pärast 150 mg idelalisiibi manustamist kaks korda ööpäevas, oli keskmine (vahemik) C_{max} ja AUC püsikontsentratsiooni tingimustes idelalisiibi ja GS-563117 puhul vastavalt 1953 (272; 3905) ng/ml ja 10 439 (2349; 29 315) ng•h/ml ning 4039 (669; 10 897) ng/ml and 39 744 (6002; 119 770) ng•h/ml. Annusevahemikus 50...100 mg olid idelalisiibi plasmakontsentratsioonid (C_{max} ja AUC) ligikaudu proportsionaalsed annusega ning üle 100 mg annustes vähem kui proportsionaalsed annusega.

Toidu toimed

Võrreldes tühja kõhuga, ei ilmnenud algselt kapsli kujul manustatava idelalisiibi manustamisel pärast suure rasvasisaldusega toidukorda mingeid muutuseid C_{max} näitajates ja keskmine AUC_{inf} tõusis 36% võrra. Idelalisiibi võib manustada toidukordadest sõltumatult.

Jaotumine

Kliiniliselt täheldatud kontsentratsioonides seondub idelalisiib 93...94% ulatuses inimese plasmavalkudega. Keskmine vere/plasma kontsentratsiooni suhe oli ligikaudu 0,5. Idelalisiibi (keskmine) jaotusruumala oli ligikaudu 96 l.

Biotransformatsioon

Idelalisiib metaboliseerub peamiselt aldehüüdi oksüdaasi vahendusel ning vähemal määral CYP3A ja UGT1A4 teel. Peamine ja ainus ringlev metaboliit GS-563117 on PI3Kδ suhtes inaktiivne.

Eritumine

Pärast idelalisiibi 150 mg kaks korda ööpäevas suukaudset manustamist oli idelalisiibi eritumise lõplik poolväärtusaeg 8,2 tundi (vahemik 1,9; 37,2) ja ilmne kliirens 14,9 l/h (vahemik 5,1; 63,8). Pärast ühekordset suukaudset [¹⁴C]-idelalisiibi 150 mg annust eritus väljaheitega ligikaudu 78% ja uriiniga ligikaudu 15% annusest. Muutumatu idelalisiib moodustas 23% 48 tunni jooksul uriiniga eritunud kogu radioaktiivsusest ja 12% 144 tunni jooksul väljaheitega eritunud kogu radioaktiivsusest.

In vitro koostoime andmed

In vitro andmed on näidanud, et idelalisiib ei inhibeerinud metaboliseerivaid ensüüme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A või UGT1A1 ega transportereid OAT1, OAT3 või OCT2.

GS-563117 ei inhibeerinud metaboliseerivaid ensüüme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või UGT1A1 ega transportereid P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 või OCT2.

Patsientide erirühmad

Sugu ja rass

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et sugu ja rass ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju idelalisiibi ega GS-563117 plasmakontsentratsioonile.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et vanus ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju idelalisiibi ega GS-563117 plasmakontsentratsioonile, seda ka eakate (65-aastased ja vanemad) osalejate võrdlemisel noorematega.

Neerufunktsiooni kahjustus

Idelalisiibi farmakokineetika ja ohutuse uuring viidi läbi tervetel ja raske neerufunktsiooni kahjustusega osalejatel (hinnanguline CrCl 15...29 ml/min). Pärast 150 mg üksikannuse manustamist ei täheldatud raske neerufunktsiooni kahjustusega osalejatel võrreldes tervete osalejatega kliiniliselt olulisi muutusi idelalisiibi ega GS-563117 plasmakontsentratsioonile.

Maksafunktsiooni kahjustus

Idelalisiibi farmakokineetika ja ohutuse uuring viidi läbi tervetel ja mõõduka (Child-Pugh klass B) või raske (Child-Pugh klass C) maksafunktsiooni kahjustusega osalejatel. Pärast 150 mg üksikannuse manustamist oli idelalisiibi AUC (kogu, st seotud ja seondumata) mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ~60% kõrgem kui vastavatel kontrollrühma uuritavatel. Idelalisiibi AUC (seondumatu) oli pärast valgusiduvuse erinevustega arvestamist võrreldes vastavate kontrollidega mõõduka kahjustuse korral ~80% (1,8 korda) kõrgem ja raske kahjustuse korral ~152% (2,5 korda) kõrgem.

Lapsed

Idelalisiibi farmakokineetikat lastel ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Idelalisiib indutseeris lümfü vähenemist põrnas, harknäärmes, lümfisõlmedes ja soolestikuga seotud lümfikoes. Üldiselt avaldus suurem mõju B-lümfotsüütidest sõltuvatele aladele kui T-lümfotsüütidest sõltuvatele aladele. Rottidel võib idelalisiib inhibeerida T-sõltuvaid antikehareaktsioone. Sellegipoolest ei inhibeerinud idelalisiib normaalset peremehe reaktsiooni *Staphylococcus aureus*'ele ega halvendanud tsüklofosfamiidi müelosupressiivset toimet. Idelalisiibi immunosupressiivset toimet ei peeta laiaulatuslikuks.

Idelalisiib indutseeris põletikulisi muutusi nii rottidel kui koertel. Rottidel ja koertel läbi viidud kuni 4-nädalastes uuringutes täheldati nekroosi annuste juures, mis ületasid plasmakontsentratsiooni inimestel (AUC-i põhjal) vastavalt 7- ja 5-kordselt. Seerumi transaminaaside sisalduse tõus vastas koerte puhul hepaatilisele nekroosile, kuid rottidel seda ei täheldatud. Uuringutes, mis kestsid 13 nädalat või kauem, ei täheldatud rottidel ega koertel maksafunktsiooni kahjustusi ega kroonilist transaminaaside sisalduse tõusu.

Genotoksilisus

Idelalisiib ei indutseerinud mutatsioone mikroobse mutageneesi (Ames) testis, ei olnud klastogeenne *in vitro* kromosoomide aberratsiooni testis, kus kasutati inimese perifeerse vere lümfotsüüte, ja ei olnud genotoksiline rottidel läbiviidud *in vivo* mikronukleuse uuringus.

Kartsinogeensus

Idelalisiibi potentsiaalset kantserogeensust hinnati 26-nädalases uuringus transgeensetel RasH2 hiirtel ja 2-aastases uuringus rottidel. Idelalisiib ei olnud kantserogeenne kontsentratsioonides, mis ületasid hiirtel kuni 1,4/7,9 korda (isas-/emasloomadel) hematoloogiliste pahaloomuliste haigustega patsientidel saavutatavaid kontsentratsioone ravimi manustamisel neile soovitatava annuses 150 mg kaks korda ööpäevas. Isastel rottidel täheldati inimesel soovitatava annusega saavutatava kontsentratsiooniga võrreldes kuni 0,4-kordse annuse kasutamisel pankrease saarekeste rakkude kasvajate esinemissageduse vähest suurenemist. Emastel rottidel 0,62-kordse kontsentratsioonimäära puhul sarnast leidu ei täheldatud.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Rottidel läbi viidud embrüofetaalse arengu uuringus täheldati sagenenud implantatsioonijärgset tiinuse katkemist, väärarenguid (kaudaalsete, mõnedel juhtudel ka sakraalsete selgroolülide puudumine), muutusi skeletis ja loote väiksemat kehakaalu. Väärarenguid täheldati annuste juures, mis ületasid inimeste plasmakontsentratsiooni (AUC-i põhjal) 12-kordselt. Teistel liikidel ei ole toimet embrüofetaalsele arengule uuritud.

Koertel ja rottidel läbi viidud 2...13-nädalastes korduvtoksilisuse uuringutes täheldati seemnetorukeste degeneratsiooni munandites, mida aga ei täheldatud 26 nädalat ja kauem kestvates uuringutes. Isaste rottide fertiilsusuuringutes täheldati munandimanuste ja munandite kaalu vähenemist, aga see ei omanud kahjulikku toimet paaritumisele ega fertiilsuse parameetritele, samuti ei esinenud spermatogeneesi degeneratsiooni ega kadu. Emaste rottide viljakusele mõju ei ilmnenu.

Fototoksilisus

Fototoksilisuse potentsiaali hindamine hiire embrüonaalse fibroblasti raku püsiliinis BALB/c 3T3 oli *in vitro* testi tsütotoksilisuse tõttu idelalisiibi osas ebaselge. Peamine metaboliit GS-563117 võib suurendada fototoksilisust, kui rakud on samaaegselt kokkupuutes UVA-valgusega. Potentsiaalselt võib idelalisiib oma peamise metaboliidi GS-563117 vahendusel põhjustada valgustundlikkust ravitud patsientidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

mikrokristalliline tselluloos
hüdrosüpropüültselluloos (E463)
naatriumkroskarmelloos
naatriumtärklisglükolaat
magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate
polüvinüülalkohol (E1203)
makrogool 3350 (E1521)
titaandioksiid (E171)
talk (E553B)
päikeseloojangukollane FCF (E110)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pudel on valmistatud suure tihedusega polüetüleenist (HDPE), suletud polüpropüleenist lastekindla korgiga ning sisaldab 60 õhukese polümeerikattega tabletti ja polüesterspiraali.

Iga karp sisaldab 1 pudelit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/938/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. september 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30. aprill 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zydelig 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg idelalisiinibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosa ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega 10,0 mm x 6,8 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „GSP” ja teisel „150”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zydelig on näidustatud kombinatsioonis rituksimabiga kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL) raviks täiskasvanud patsientidele:

- kes on saanud eelnevalt vähemalt ühe ravikuuri (vt lõik 4.4) või
- esmavaliku ravimina 17p deletsiooni või *TP53* mutatsiooni korral patsientidele, kelle jaoks puuduvad teised sobivad raviviisid (vt lõik 4.4).

Zydeligi monoterapia on näidustatud kahe eelneva raviskeemiga raskesti ravitava follikulaarse lümfoomiga (FL) täiskasvanud patsientidele (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Zydeligiga peab teostama vähiravis kogenud arst.

Annustamine

Soovitav annus on 150 mg idelalisiinibi kaks korda ööpäevas. Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumise või lubamatu toksilise toime ilmnemiseni.

Kui patsiendil jääb Zydeligi annus vahele ja plaanilisest manustamisest on möödunud kuni 6 tundi, peab patsient esimesel võimalusel võtma vahelejäänud annuse ning seejärel jätkama tavalise annustamiskeemiga. Kui patsiendil jääb annus vahele ja plaanilisest manustamisest on möödunud üle 6 tunni, peab patsient annuse vahele jätma ning seejärel jätkama tavalise annustamiskeemiga.

Annuse kohandamine

Maksa transaminaaside sisalduse suurenemine

Ravi Zydeligiga tuleb peatada aminotransferaasi sisalduse suurenemise korral 3. või 4. tasemele [alaniinaminotransferaasi (ALAT)/aspartaataminotransferaasi (ASAT) sisalduse suurenemine > 5 x üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN)]. Kui väärtused on langenud 1. tasemele või alla selle (ALAT/ASAT ≤ 3 x ULN), võib jätkata ravi annuses 100 mg kaks korda ööpäevas.

Kui toime ei kordu, võib annuse uuesti suurendada 150 mg-le kaks korda ööpäevas, vastavalt raviarsti äranägemisele.

Toime kordumisel tuleb ravi Zydeligiga peatada kuni väärtuste taandumiseni 1. tasemele või alla selle. Seejärel võib kaaluda ravi taasalustamist annusega 100 mg kaks korda ööpäevas, vastavalt raviarsti äranägemisele (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kõhulahtisus/koliit

Zydelig-ravi tuleb peatada 3. või 4. raskusastme kõhulahtisuse/koliidi puhul. Kui kõhulahtisus/koliit on taandunud 1. raskusastmele või alla selle, võib jätkata ravi annuses 100 mg kaks korda ööpäevas. Kui kõhulahtisus/koliit ei kordu, võib annuse uuesti suurendada 150 mg-le kaks korda ööpäevas, vastavalt raviarsti äranägemisele (vt lõik 4.8).

Pneumoniit

Pneumoniidi kahtlusel tuleb ravi Zydeligiga peatada. Kui pneumoniit on taandunud ja ravi uuesti alustamine on asjakohane, võib jätkata ravi annuses 100 mg kaks korda ööpäevas. Mõõduka või raske sümptomaatilise pneumoniidi või organiseeruva kopsupõletiku korral tuleb Zydeligiga ravi püsivalt lõpetada (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Lööve

Ravi Zydeligiga tuleb peatada 3. või 4. raskusastme lööbe puhul. Kui lööve on taandunud 1. raskusastmele või alla selle, võib jätkata ravi annuses 100 mg kaks korda ööpäevas. Kui lööve ei kordu, võib annuse uuesti suurendada 150 mg-le kaks korda ööpäevas, vastavalt raviarsti äranägemisele (vt lõik 4.8).

Neutropeenia

Kui neutrofiilide absoluutarv on alla 500 ühe mm^3 kohta, tuleb patsientidel Zydeligiga ravi peatada. Neutrofiilide absoluutarvu tuleb jälgida vähemalt iga nädal, kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥ 500 ühe mm^3 kohta. Siis võib jätkata ravi annuses 100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

Neutrofiilide absoluutarv 1000... < 1500/mm^3	Neutrofiilide absoluutarv 500... < 1000/mm^3	Neutrofiilide absoluutarv < 500/mm^3
Zydeligi annustamine jääb samaks.	Zydeligi annustamine jääb samaks. Neutrofiilide absoluutarvu tuleb jälgida vähemalt iga nädal.	Zydeligi annustamine tuleb katkestada. Neutrofiilide absoluutarvu tuleb jälgida vähemalt iga nädal, kuni neutrofiilide koguarv on $\geq 500/\text{mm}^3$, siis võib jätkata Zydeligiga annuses 100 mg kaks korda ööpäevas.

Erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel (vanuses ≥ 65 aastat) ei ole annuse spetsiifiline kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tarvis annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tarvis ravi alustamisel Zydeligiga annust kohandada, aga soovitatav on kõrvaltoimete hoolikam jälgimine (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta ei ole annuste soovitamiseks piisavalt andmeid. Seetõttu tuleb selles patsientide rühmas Zydeligiga manustamisel olla ettevaatlik ja soovitatav on kõrvaltoimete hoolikam jälgimine (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Zydeligi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Zydelig on suukaudseks manustamiseks. Patsiente peab juhendama, et tablett tuleb tervelt alla neelata. Õhukese polümeerikattega tablette ei tohi närida ega purustada. Õhukese polümeerikattega tablette võib võtta koos söögiga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasked infektsioonid

Zydeligiga ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel on tõendatud mis tahes süsteemne bakteriaalne, seen- või viirusinfektsioon.

Idelalisiinibiga on esinenud raskeid ja surmaga lõppenud infektsioone, sh oportunistlike infektsioone nagu *Pneumocystis jirovecii* põhjustatud pneumoonia (PJP) ja tsütomegaloviirus. Seetõttu peavad kõik patsiendid saama profülaktilist ravi PJP vastu kogu idelalisiinibiga ravi ajal ja 2...6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Ravijärgse profülaktika kestus peab põhinema kliinilisel hinnangul, mille andmisel võidakse arvesse võtta patsiendi riskitegureid, nt samaaegne kortikosteroidravi ja pikaajaline neutropeenia (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida respiratoorsete nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal. Patsientidel tuleb soovitada kohe teatada uutest respiratoorsetest sümptomitest.

Idelalisiinibravi alguses ja muude tsütomegaloviirusinfektsiooni nähtude korral anamneesis on ravieelse positiivse tsütomegaloviiruse seroloogiaga patsiente soovitatav jälgida regulaarselt kliiniliselt ja laboratoorselt tsütomegaloviirusinfektsiooni suhtes. Hoolikalt tuleb jälgida tsütomegaloviiruse vireemiaga patsiente, kellel puuduvad seotud tsütomegaloviirusinfektsiooni nähud. Patsientidel, kellel leiti tõendeid tsütomegaloviiruse vireemia esinemise kohta ja esinevad tsütomegaloviirusinfektsiooni kliinilised nähud, tuleb kaaluda idelalisiinibravi katkestamist kuni infektsiooni taandumiseni. Kui idelalisiinibravi jätkamise kasulikkus kaalub hinnanguliselt üles riskid, tuleb kaaluda ennetavat tsütomegaloviiruse ravi.

Progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatiaga (PML) seonduva varasema või kaasuva immunosupressiivravi kontekstis on pärast idelalisiinibravi teatatud PML-i juhtudest. Arstid peavad uute või ägenevate neuroloogiliste, kognitiivsete või käitumuslike nähtude või sümptomitega patsientide diferentsiaaldiagnostikas kaaluma PML-i. Kui kahtlustatakse PML-i, tuleb rakendada sobivaid diagnostilisi hindamisi ning kuni PML-i välistamiseni ravi katkestada. Vähimagi kahtluse korral tuleb kaaluda suunamist neuroloogi juurde ja sobivaid PML-i diagnoosimise meetmeid, sh magnetresonantsomograafiat (eelistatavalt kontrastainega), liikvori (CSF) analüüsi JC viraalse DNA tuvastamiseks ning korduvaid neuroloogilisi hindamisi.

Neutropeenia

Idelalisiinibiga ravitud patsientidel on esinenud ravist põhjustatud 3. või 4. raskusastme neutropeeniat, sh febrilist neutropeeniat. Verepilti tuleb jälgida kõigil patsientidel vähemalt iga 2 nädala järel idelalisiinibravi esimese 6 kuu jooksul ja vähemalt iga nädal patsientidel, kellel on neutrofiilide absoluutarv vähem kui 1000 ühe mm³ kohta (vt lõik 4.2).

Hepatotoksilisus

Idelalisiinibi kliinilistes uuringutes on täheldatud ALATi ja ASATi sisalduse suurenemist 3. ja 4. tasemele (> 5 x ULN). On esinenud ka maksarakkude kahjustusi, sealhulgas maksapuudulikkust. Maksa transaminaaside aktiivsuse tõusu täheldati üldjuhul esimese 12 ravinädala jooksul ning need olid annuse katkestamise järgselt pöörduvad (vt lõik 4.2). 26%-l idelalisiinibi kasutamist väiksema

annusega jätkanud patsientidest ALATi ja ASATi aktiivsuse tõus kordus. ALATi/ASATi aktiivsuse 3. või 4. astme tõusu korral tuleb ravi Zydelig'iga katkestada ja jälgida maksa funktsiooni. Väärtuste taastumisel 1. astmel või madalamal tasemel (ALAT/ASAT ≤ 3 x üle normi ülempiiri) võib ravi väiksema annusega jätkata.

Esimese 3 ravikuu jooksul tuleb ALATi, ASATi ja bilirubiini taset jälgida iga 2 nädala järel, seejärel lähtuvalt kliinilistest näidustustest. Juhul kui ALATi ja/või ASATi sisaldus tõuseb 2. tasemele või kõrgemale, tuleb patsiendi ALATi, ASATi ja üldbilirubiini sisaldusi jälgida iga nädal, kuni väärtused langevad 1. tasemele või madalamale.

Kõhulahtisus/koliit

Ravimiga seotud rasked koliidi juhud ilmnesid suhteliselt hilja (kuid) pärast ravi algust, mõnikord koos kiire ägenemisega, kuid need taandusid mõni nädal pärast annuse katkestamist ning sümptomaatilist lisaravi (nt põletikuvastaste ravimitega nagu enteraalne budesoniid).

Kogemused põletikulise soolehaiguse anamneesiga patsientide ravis on väga piiratud.

Pneumoniit ja organiseeruv kopsupõletik

Idelalisiibi kasutamisel on teatatud pneumoniidi ja organiseeruva kopsupõletiku juhtudest (mõned on surmaga lõppenud). Patsientidel, kellel esinevad rasked pulmonaalsed tüsistused, tuleb idelalisiibi kasutamine lõpetada ja patsienti tuleb selgitava etioloogia osas hinnata. Mõõduka või raske sümptomaatilise pneumoniidi või organiseeruva kopsupõletiku diagnoosimisel tuleb alustada sobivat ravi ja ravi idelalisiibiga tuleb püsivalt lõpetada.

Rasked nahareaktsioonid

Idelalisiibiga on esinenud Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilist epidermaalset nekrolüüsi (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (DRESS). Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi surmaga lõppenud juhtudest on teatatud idelalisiibi samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mida seostatakse nimetatud sündroomide tekkega. SJS-i, TEN-i või DRESS-i kahtlusel tuleb idelalisiibravi katkestada ning patsienti hinnata ja vastavalt ravida. Kui SJS-i, TEN-i või DRESS-i diagnoos on kinnitatud, tuleb idelalisiibi manustamine püsivalt lõpetada.

CYP3A indutseerijad

Idelalisiibi plasmakontsentratsiooni võib vähendada koosmanustamine CYP3A indutseerijatega, nagu rifampitsiin, fenütoiin, naistepuna (*Hypericum perforatum*) või karbamasepiin. Kuna idelalisiibi plasmakontsentratsioonide vähenemine võib vähendada efektiivsust, tuleb vältida Zydelligi koosmanustamist mõõdukate või tugevate CYP3A indutseerijatega (vt lõik 4.5).

CYP3A substraadid

Idelalisiibi peamine metaboliit GS-563117 on tugev CYP3A4 inhibiitor. Seega võib idelalisiibil tekkida koostoimeid ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP3A vahendusel, mis võib viia teise ravimi seerumikontsentratsiooni suurenemiseni (vt lõik 4.5). Idelalisiibi manustamisel koos teiste ravimitega tuleb CYP3A4 inhibiitoritega koosmanustamise soovitude osas tutvuda teise ravimi ravimi omaduste kokkuvõttega. Vältida tuleb idelalisiibravi koos raskeid ja/või eluohtlikke kõrvaltoimeid põhjustavate CYP3A substraatidega (nt alfusosiin, amiodaroon, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, ergotamiin, dihidroergotamiin, kvetiapiin, lovastatiin, simvastatiin, sildenafil, midasolaam, triasolaam) ja võimalusel tuleb kasutada alternatiivseid ravimeid, mis on CYP3A4 inhibitsiooni suhtes vähem tundlikud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav kõrvaltoimete hoolikam jälgimine, sest selles rühmas on eeldatav plasmakontsentratsiooni suurenemine, eriti raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Idelalisiibi kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud ühtegi raske maksafunktsiooni kahjustusega patsienti. Selles patsientide rühmas tuleb Zydelligi manustamisel olla ettevaatlik.

Krooniline hepatiit

Kroonilise hepatiidi, sh viirushepatiidi, ägenemisega patsientidel ei ole idelalisiibi uuritud. Zydeligi manustamisel hepatiidi ägenemisega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad idelalisiibi võtmise ajal ja kuni 1 kuu pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised peavad teise rasestumisvastase vahendina lisaks kasutama ka barjäärimeetodit, kuna hetkel ei ole teada, kas idelalisiib võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Idelalisiib metaboliseerub peamiselt aldehüüdi oksüdaasi vahendusel ning vähemal määral CYP3A ja glükuronidatsiooni (UGT1A4) teel. Selle peamine metaboliit on GS-563117, mis ei ole farmakoloogiliselt aktiivne. Idelalisiib ja GS-563117 on P-gp ja BCRP substraadid.

Teiste ravimite toime idelalisiibi farmakokineetikale

CYP3A indutseerijad

Kliinilise ravimite koostoimeuuringu käigus tuvastati, et 150 mg idelalisiibi üksikannuse koosmanustamisel rifampitsiiniga (tugev CYP3A indutseerija) vähenes idelalisiibi AUC_{inf} ~75% võrra. Zydeligi koosmanustamist mõõdukate või tugevate CYP3A indutseerijatega nagu rifampitsiin, fenütoiin, naistepuna või karbamasepiin tuleb vältida, kuna see võib vähendada efektiivsust (vt lõik 4.4).

CYP3A/P-gp inhibiitorid

Kliinilise ravimite koostoimeuuringu käigus tuvastati, et 400 mg idelalisiibi üksikannuse koosmanustamisel 400 mg ketokonasooliga (tugev CYP3A, P-gp ja BCRP inhibiitor) üks kord ööpäevas suurenes idelalisiibi C_{max} 26% võrra ja AUC_{inf} 79% võrra. Koosmanustamisel CYP3A/P-gp inhibiitoritega ei peeta idelalisiibi algannuse kohandamist vajalikuks, aga soovitatav on kõrvaltoimete hoolikam jälgimine.

Idelalisiibi toime teiste ravimite farmakokineetikale

CYP3A substraadid

Idelalisiibi peamine metaboliit GS-563117 on tugev CYP3A inhibiitor. Kliinilise ravimite koostoimeuuringu käigus tuvastati, et idelalisiibi koosmanustamisel midasolaamiga (tundlik CYP3A substraat) suurenes midasolaami C_{max} ~140% võrra ja AUC_{inf} ~440% võrra, mida põhjustas CYP3A inhibeerimine GS-563117 poolt. Idelalisiibi koosmanustamine CYP3A substraatidega võib suurendada nende plasmakontsentratsiooni ja tugevdada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid. *In vitro* oli CYP3A4 inhibitsioon pöördumatu, seetõttu võib eeldada, et normaalne ensüümide aktiivsus taastub mitmeid päevi pärast idelalisiibi manustamise lõpetamist.

Võimalikud koostoimed idelalisiibi ja koosmanustatud ravimite (mis on CYP3A substraadid) vahel on loetletud tabelis 1 (suurenemisele viitab „↑”). See loend ei ole ammendav ja on mõeldud üksnes juhiseks. Manustamisel koos teiste ravimitega tuleb CYP3A4 inhibiitoritega koosmanustamise soovitude osas üldjuhul tutvuda teise ravimi ravimi omaduste kokkuvõttega (vt lõik 4.4).

Tabel 1. Koostoimed idelalisiibi ja teiste ravimite vahel, mis on CYP3A substraadid

Ravim	Idelalisiibi eeldatav toime ravimi kontsentratsioonile	Kliinilised soovitud manustamisel koos idelalisiibiga
ALFA 1-ADRENORETSEPTORITE ANTAGONISTID		
Alfusosiin	↑ kontsentratsiooni serumis	Idelalisiibi ei tohi manustada koos alfusosiiniga.

Ravim	Idelalisiin eeldatav toime ravimi kontsentratsioonile	Kliinilised soovitusd manustamisel koos idelalisiiniga
VALUVAIGISTID		
Fentanüül, alfentaniil, metadoon, buprenorfiin/naloksoon	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitav on kõrvaltoimete (nt respiratoorne depressioon, sedatsioon) hoolikas jälgimine.
ANTIARÜTMIKUMID		
Amiodaroon, kinidiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Idelalisiin ei tohi manustada koos amiodarooni või kinidiiniga.
Bepriidil, disopüramiid, lidokaiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitav on kliiniline jälgimine.
VÄHIVASTASED RAVIMID		
Türosiini kinaasi inhibiitorid, nagu dasatiniib ja nilotiniib, samuti ka vinkristiin ja vinblastiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitav on hoolikalt jälgida nende vähivastaste ravimite talutavust.
ANTIKOAGULANDID		
Varfariin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Koos idelalisiiniga manustamise ajal ning idelalisiinbravi katkestamise järgselt on soovitatav jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhet (INR).
KRAMBIVASTASED RAVIMID		
Karbamasepiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Krambivastaste ravimite sisaldust tuleb jälgida.
ANTIDEPRESSANDID		
Trasodoon	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitav on antidepressandi hoolikas tiitrimine ning depressioonivastase toime jälgimine.
PODAGRAVASTASED RAVIMID		
Kolhitsiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Vajalikuks võib osutada kolhitsiini annuse vähendamise. Neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele ei tohi idelalisiiniga manustada koos kolhitsiiniga.
ANTIHIPERTENSIIVSED RAVIMID		
Amlodipiin, diltiaseem, felodipiin, nifedipiin, nikardipiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitav on ravitoime ja kõrvaltoimete kliiniline jälgimine.
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Seeninfektsioonivastased ravimid		
Ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitav on kliiniline jälgimine.
Mükobakterivastased ravimid		
Rifabutiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitav on hoolikam jälgimine rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete, sh neutropeenia ja uveidi osas.
HCV proteaasi inhibiitorid		
Botsepreviir, telapreviir	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitav on kliiniline jälgimine.

Ravim	Idelalisiibi eeldatav toime ravimi kontsentratsioonile	Kliinilised soovitusel manustamisel koos idelalisiibiga
Makroliidantibiootikumid		
Klaritromütsiin, telitromütsiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Normaalse neerufunktsiooniga või kerge neerufunktsiooni kahjustusega [kreatiniini kliirens (CrCl) 60..90 ml/min] patsientidel ei ole tarvis klaritromütsiini annust muuta. Patsiente, kelle CrCl on < 90 ml/min, on soovitatav kliiniliselt jälgida. Patsientidel, kelle CrCl on < 60 ml/min, tuleb kaaluda alternatiivseid bakterivastaseid ravimeid. Telitromütsiini kasutamisel on soovitatav kliiniline jälgimine.
ANTIPSÜHHOOTIKUMID / NEUROLEPTIKUMID		
Kvetiapiin, pimosiid	↑ kontsentratsiooni seerumis	Idelalisiibi ei tohi manustada koos kvetiapiini või pimosiidiga. Kaaluda võib alternatiivsete ravimite, nt olansapiin, kasutamist.
ENDOTELIINI RETSEPTORI ANTAGONISTID		
Bosentaan	↑ kontsentratsiooni seerumis	Tuleb olla ettevaatlik ja patsiente hoolikalt jälgida bosentaaniga seostuva toksilisuse suhtes.
TUNGALTERA ALKALOIDID		
Ergotamiin, dihidroergotamiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Idelalisiibi ei tohi manustada koos ergotamiini ja dihidroergotamiiniga.
SEEDETRAKTI MOTOORIKAT PARANDAVAD AINED		
Tsisapriid	↑ kontsentratsiooni seerumis	Idelalisiibi ei tohi manustada koos tsisapriidiga
GLÜKOKORTIKOIDID		
Inhaleeritavad/nasaalsed kortikosteroidid: Budesoniid, flutikasoon	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitatav on kliiniline jälgimine.
Suukaudne budesoniid	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitatav on kortikosteroidide toime tugevnemise nähtude/sümptomite jälgimine.
HMG CO–A REDUKTAASI INHIBIITORID		
Lovastatiin, simvastatiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Idelalisiibi ei tohi manustada koos lovastatiini või simvastatiiniga.
Atorvastatiin	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitatav on kliiniline jälgimine ja kaaluda tuleb atorvastatiini madalamat algannust. Alternatiivina võib kaaluda üleminekut pravastatiinile, rosuvastatiinile või pitavastatiinile.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitatav on ravitoime jälgimine.

Ravim	Idelalisiibi eeldatav toime ravimi kontsentratsioonile	Kliinilised soovitused manustamisel koos idelalisiibiga
INHALEERITAVAD BEETAAGONISTID		
Salmeterool	↑ kontsentratsiooni seerumis	Salmeterooli ja idelalisiibi koosmanustamine ei ole soovitatav. Selline kombinatsioon võib suurendada salmeterooliga seostuvate kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (sh QT pikenemine, palpitatsioonid ja siinustahhükardia) tekkeriski.
FOSFODIESTERAASI INHIBIITORID		
Sildenafil	↑ kontsentratsiooni seerumis	Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis: Idelalisiibi ei tohi koosmanustada sildenafiliga.
Tadalafiil	↑ kontsentratsiooni seerumis	Tadalafiili koosmanustamisel idelalisiibiga tuleb olla ettevaatlik, sh kaaluda annuse vähendamist. Erektsioonihäirete ravis:
Sildenafil, tadalafiil	↑ kontsentratsiooni seerumis	Eriti ettevaatlik tuleb olla sildenafili või tadalafiili määramisel koos idelalisiibiga; kaaluda võib annuse vähendamist ning kõrvaltoimete osas tuleb hoolikamalt jälgida.
RAHUSTID/HÜPNOOTIKUMID		
Midasolaam (suukaudne), triasolaam	↑ kontsentratsiooni seerumis	Idelalisiibi ei tohi manustada koos midasolaami (suukaudne) või triasolaamiga.
Buspiroon, klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, solpideem	↑ kontsentratsiooni seerumis	Soovitatav on rahustite/hüpnootikumide kontsentratsiooni jälgimine ja kaaluda võib annuse vähendamist.

CYP2C8 substraadid

In vitro idelalisiib nii inhibeeris kui indutseeris CYP2C8, aga ei ole teada, kas see avaldub ka *in vivo* toimena CYP2C8 substraatidele. Zydeligi kasutamisel koos kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mis on CYP2C8 substraadid (paklitakseel), tuleb olla ettevaatlik.

Indutseeritavate ensüümide substraadid (nt CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ja UGT)

In vitro indutseeris idelalisiib mitmeid ensüüme ning indutseeritavate ensüümide, nagu CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ja UGT substraatide plasmakontsentratsiooni vähenemise riski ja seega efektiivsuse vähenemist ei saa välistada. Zydeligi kasutamisel koos kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mis on nende ensüümide substraadid (varfariin, fenütoiin, S-mefenütoiin), tuleb olla ettevaatlik.

BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ja P-gp substraadid

Manustamine tervetele osalejatele koos 150 mg idelalisiibi korduvannustega kaks korda ööpäevas andis tulemuseks võrreldava plasmakontsentratsiooni rosuvastatiinile (AUC 90% CI: 87, 121) ja digoksiinile (AUC 90%, CI: 98, 111), mis viitab BCRP, AOTP1B1/1B3 või süsteemse P-gp kliiniliselt olulise inhibeerimise puudumisele idelalisiibi poolt. P-gp inhibeerimise riski seedetraktis, mille

tulemusena võib tõusta intestinaalsele P-gp-le tundlike substraatide (nt dabigatraaneteksilaat) plasmakontsentratsioon, ei saa välistada.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid

Loomkatsete põhjal võib idelalisiib loodet kahjustada. Naised peavad vältima rasestumist Zydelligi võtmise ajal ja kuni 1 kuu pärast ravi lõppu. Seetõttu peavad fertiilses eas naised Zydelligi võtmise ajal ja kuni 1 kuu pärast ravi lõppu kasutama äärmiselt efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Hetkel ei ole teada, kas idelalisiib võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust ja seetõttu peavad hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised teise rasestumisvastase vahendina lisaks kasutama ka barjäärimeetodit.

Rasedus

Idelalisiibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Zydelligi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas idelalisiib ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Zydelligiga ravi ajal.

Fertiilsus

Idelalisiibi mõju kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud idelalisiibi potentsiaalselt kahjulikku toimet fertiilsusele ja loote arengule (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zydellig ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõrvaltoimete hinnang tugineb kahel III faasi uuringul (uuring 312-0116 ja uuring 312-0119) ning kuuel I ja II faasi uuringul. Uuring 312-0116 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, kus 110 varem ravitud KLL-iga osalejat said idelalisiibi + rituksimabi. Lisaks hakkasid 86 selles uuringus osalejat, kes olid randomiseeritud platseebo + rituksimabi rühma, saama jätku-uuringus (uuring 312-0117) ainuravimina idelalisiibi. Uuring 312-0119 oli randomiseeritud kontrolliga avatud uuring, kus 173 varem ravitud KLL-iga osalejat said idelalisiibi + ofatumumabi. I ja II faasi uuringutes hinnati idelalisiibi ohutust kokku 536-l pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajategauritaval, sh 400-l uuritaval, kes said idelalisiibi (mis tahes annuses) ainuravimina ja 136 uuritaval, kes said idelalisiibi kombinatsioonis CD20-vastase monoklonaalse antikehaga (rituksimab või ofatumumab).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Idelalisiibi ainuravi või CD20-vastaste monoklonaalsete antikehadega (rituksimab või ofatumumab) kombineeritud ravi ajal teatatud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 2. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide, eelisterminite ja esinemissageduse kaupa. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv

($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajatega uuritavatel, kes said idelalisiinibi

Reaktsioon	Mis tahes aste	Aste ≥ 3
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		
Infektsioonid (sh <i>Pneumocystis jirovecii</i> põhjustatud pneumoonia ja tsütomegaloviirus)*	Väga sage	Väga sage
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		
Neutropeenia	Väga sage	Väga sage
Lümfotsütoos**	Väga sage	Väga sage
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		
Pneumoniit	Sage	Sage
Organiseeruv kopsupõletik****	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
<i>Seedetrakti häired</i>		
Kõhulahtisus/koliit	Väga sage	Väga sage
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		
Transaminaaside sisalduse suurenemine	Väga sage	Väga sage
Maksarakkude kahjustus	Sage	Sage
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		
Lööve***	Väga sage	Sage
Stevensi-Johnsoni sündroom/ toksiline epidermaalne nekrolüüs****	Harv	Harv
Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)****	Teadmata	Teadmata
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		
Pürektsia	Väga sage	Sage
<i>Uuringud</i>		
Triglütseriidide sisalduse suurenemine	Väga sage	Sage

* Hõlmavad nii oportunistlikke infektsioone kui ka bakteriaalseid ja viirusinfektsioone, nt pneumoonia, bronhiit ja sepsis.

** Idelalisiinibist põhjustatud lümfotsütoosi ei tohiks muude kliiniliste leidude puudumisel lugeda haiguse progresseerumiseks (vt lõik 5.1).

*** Sh eelisterminid generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit, ravimilööve, lööve, erütematoosne lööve, üldine lööve, makulaarne lööve, makulopapulaarne lööve, papulaarne lööve, sügelev lööve, pustulaarne lööve, vesikulaarne lööve, paapulid, nahanaastud ja eksfoliatiivne lööve.

**** Täheldatud turuletulekujärgsete andmete põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid (vt lõik 4.4)

Idelalisiibi kliiniliste uuringute idelalisiibi ravirühmades täheldati üldist infektsioonide, sh 3. ja 4. raskusastme infektsioonid, suuremat esinemissagedust võrreldes kontrollrühmadega. Kõige sagedamini täheldati respiratoorsüsteemi infektsioone ja sepsisejuhte. Mitmel juhul patogeeni ei tuvastatud, kuigi tuvastatute hulgas oli nii konventsionaalseid kui ka oportunistlikke patogeene, sh PJP ja tsütomegaloviirus. Peagu kõik PJP-infektsioonid, sh surmaga lõppenud juhud, esinesid PJP-profülaktika puudumise korral. On täheldatud PJP juhte pärast idelalisiibravi lõpetamist.

Lööve

Lööve oli üldiselt kerge kuni mõõdukas ning põhjustas ravi katkestamist 2,1%-l osalejatest. Uuringutes 312-0116, 312-0117 ja 312-0119 esines löövet (generaliseerunud eksfoliativse dermatiidi, ravimilööbe, lööbe, erütematoosse lööbe, üldise lööbe, makulaarse lööbe, makulopapulaarse lööbe, papulaarse lööbe, sügeleva lööbe, pustulaarse lööbe, vesikulaarse lööbe, paapulite ja nahanaastudena) 31,1%-l uuritavatest, kes said idelalisiib + CD20-vastast monoklonaalset antikeha (rituksimab või ofatumumab) ja 8,2%-l uuritavatest, kes said ainult CD20-vastast monoklonaalset antikeha (rituksimab või ofatumumab). Nendest esines 3. raskusastme löövet 5,7%-l idelalisiibi + CD20-vastase monoklonaalse antikeha (rituksimab või ofatumumab) ravirühmas osalejatest ja 1,5%-l ainult CD20-vastase monoklonaalse antikeha (rituksimab või ofatumumab) ravirühmas osalejatest. 4. astme kõrvaltoimet ei esinenud ühelgi uuritaval. Lööve allus reeglina ravile (nt paiksed ja/või suukaudsed steroidid, difenhüdramiin) ja raskematel juhtudel annuse katkestamisele (vt lõik 5.3, „Fototoksilisus“).

Rasked nahareaktsioonid (vt lõik 4.4)

SJS-i, TEN-i ja DRESS-i on esinenud idelalisiibi samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mida seostatakse nimetatud sündroomide tekkega (bendamustiin, rituksimab, allopurinool, amoksitsilliin ja sulfametoksasool/trimetoprim). SJS või TEN tekkis ühe kuu jooksul ravimite koosmanustamise algusest ja lõppes mõnedel juhtudel surmaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisel tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude osas (vt lõik 4.8). Zydeligi üleannustamise ravi hõlmab üldiseid toetavaid meetmeid, sh patsiendi eluliste näitajate ning kliinilise seisundi jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained; ATC-kood: **L01EM01**

Toimemehhanism

Idelalisiib inhibeerib fosfatidüülinoositol 3-kinaasi p110 δ (PI3K δ), mis on B-rakulistes pahaloomulistes kasvajates hüperaktiivne ning keskne mitmete signaaliülekanne radadele, mis juhivad pahaloomuliste rakkude proliferatsiooni, ellujäämist, lähtestust ja säilivust lümfooidsetes kudedes ja luuüdis. Idelalisiib inhibeerib selektiivselt adenosiin-5'-trifosfaadi (ATP) seondumist PI3K δ katalüütilise domeeniga, inhibeerides seega olulise, lipiidide sekundaarse teabeedastaja fosfatidüülinoositol fosforüülimist ning takistades Akt (proteiini kinaas B) fosforüülimist.

Idelalisiin indutseerib apoptoosi ja inhibeerib proliferatsiooni pahaloomulistest B-rakkudest ja esmastest kasvajakudetest tuletatud rakuliinides. Kemokiinide CXCL12 ja CXCL13 poolt indutseeritud kemokiinretseptorite CXCR4 ja CXCR5 signaalide pärssimise teel inhibeerib idelalisiin pahaloomuliste B-rakkude lähtetust ja säilivust kasvaja mikrokeskkonnas, sealhulgas lümfooidsetes kudedes ja luuüdis.

Idelalisiinravi vastase resistentsuse tekkemehhanismi ei ole kliinilistes uuringutes tuvastatud. Edasisi selleteemalisi uuringuid ei ole praeguste B-rakkude pahaloomulisuse uuringute raames kavandatud.

Farmakodünaamilised toimed

Elektrokardiograafia

Platseebo- ja positiivse kontrolliga (moksifloksasiin 400 mg) ristuuris hinnati 40 tervel osalejal idelalisiin 150 mg ja 400 mg toimet QT/QTc intervallile. Annustes, mis ületasid maksimaalse soovitusliku annuse 2,7 korda, idelalisiin QT/QTc intervalle ei pikendanud (st < 10 ms).

Lümfotsütoos

Pärast ravi alustamist idelalisiiniga on täheldatud lümfotsüütide arvude ajutist tõusu (s.t $\geq 50\%$ tõusu ravieelselt tasemelt ja üle lümfotsüütide absoluutarvu 5000/ μ l). See tekib ligikaudu kahel kolmandikul KLL-iga patsientidest, keda ravitakse idelalisiini monoterapiaga, ja neljandikul KLL-iga patsientidest, kes saavad idelalisiiniga kombinatsioonravi. Isoleeritud lümfotsütoos tekib tavaliselt idelalisiinravi 2 esimese nädala jooksul ning on sageli seotud lümfadenopaatia vähenemisega. See täheldatud lümfotsütoos on farmakodünaamiline toime ja seda ei tohiks lugeda muude kliiniliste leidude puudumisel haiguse progresseerumiseks.

Kliiniline efektiivsus kroonilise lümfoidse leukeemia korral

Idelalisiin kombinatsioonis rituksimabiga

Uuring 312-0116 oli III faasi randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, kus osales 220 varem ravitud KLL-iga uuritavat, kes vajasis ravi, kuid keda ei peetud tsütotoksilise kemoterapia jaoks sobilikuks. Osalejad randomiseeriti suhtes 1:1 saama 8 tsükli rituksimabi (esimene tsükkel annusega 375 mg/m² kehapiina kohta, järgmised tsüklid annusega 500 mg/m² kehapiina kohta) kombinatsioonis suukaudse platseeboga kaks korda ööpäevas või 150 mg idelalisiiniga kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumise või lubamatu toksilise toime ilmnemiseni.

Vanuse mediaan oli 71 eluaastat (vahemikus 47...92), 78,2% osalejatest olid üle 65-aastased, 65,5% meessoost, 90,0% valged, 64,1%-l oli Rai III või IV staadium ja 55,9%-l oli Binet C-staadium. Enamikul osalejatest esinesid ebasoodsad tsütogeneetilise prognoosi faktorid: 43,2%-l 17p kromosoomi deletsioon ja/või tuumori valgu 53 (TP53) mutatsioon ja 83,6%-l muteerumata geenid immunoglobuliini raske ahela muutuv piirkonnas (*immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV*). Ajavahemiku mediaan KLL-i diagnoosist randomiseerimiseni oli 8,5 aastat. Osalejate mediaanne kumulatiivse haiguse hindamise skaala (*Cumulative Illness Rating Scale, CIRIS*) skoor oli 8. Eelnevate ravikuuride mediaan arv oli 3,0. Peaaegu kõik (95,9%) osalejad olid eelnevalt saanud CD20-vastaseid monoklonaalseid antikehi. Esmane tulemusnäitaja oli progresseerumiseta elulemus (*progression free survival, PFS*). Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelites 3 ja 4. PFS-i Kaplan-Meieri kõver on toodud joonisel 1.

Võrreldes platseebo + rituksimabiga andis idelalisiin + rituksimabi ravi kasutamine statistiliselt oluliselt paremaid ja kliiniliselt tähendusrikkaid tulemusi füüsilises, sotsiaalses ja funktsionaalses heolus ning samuti ka vähiravi funktsionaalse hinnangu (*Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia, FACT-LEU*) instrumentide leukeemia-spetsiifilises allskaalas ning statistiliselt oluliselt paremaid ja kliiniliselt tähendusrikkaid tulemusi ärevuses, depressioonis ja tavategevustes, määratuna EuroQoli viiemõõtmelise instrumendiga (EQ-5D).

Tabel 3. Uuringu 312-0116 efektiivsuse tulemused

	Idelalisiib + R N = 110	Platseebo + R N = 110
PFS Mediaan (kuudes) (95% CI)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
Riskisuhe (95% CI)	0,15 (0,09; 0,24)	
P-väärtus	< 0,0001	
ORR* n (%) (95% CI)	92 (83,6%) (75,4; 90,0)	17 (15,5%) (9,3; 23,6)
Šansside suhe (95% CI)	27,76 (13,40; 57,49)	
P-väärtus	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95% CI)	102/106 (96,2%) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7%) (2,7; 13,4)
Šansside suhe (95% CI)	225,83 (65,56; 777,94)	
P-väärtus	< 0,0001	
OS[^] Mediaan (kuudes) (95% CI)	NR (NR, NR)	20,8 (14,8; NR)
Riskisuhe (95% CI)	0,34 (0,19; 0,60)	
P-väärtus	0,0001	

CI: usaldusintervall; R: rituksimab; n: ravivastusega osalejate arv; N: osalejate arv rühmas; NR: ei saavutatud (*not reached*). PFS-i, üldise ravivastuse määra (*overall response rate*, ORR) ja lümfisõlmede ravivastuse (*lymph node response rate*, LNR) analüüsid tuginesid sõltumatu hindamiskomitee (*independent review committee*, ICR) hinnangule.

* ORR-i defineerimisel võeti aluseks osalejate osakaal, kes saavutasid täieliku ravivastuse (*complete response*, CR) või osalise ravivastuse (*partial response*, PR) vastavalt 2013 riikliku üldise vähivõrgustiku (*National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) ravivastuse kriteeriumidele ja Cheson (2012).

** LNR-i defineerimisel võeti aluseks osalejate osakaal, kes saavutasid $\geq 50\%$ vähenemise kõigi peamiste haiguskohtade suurimates ristdiameetrites. Sellesse analüüsi kaasati ainult need osalejad, kellel olid tehtud nii ravieelne hinnang kui ka ≥ 1 arvestatav raviäegne hinnang.

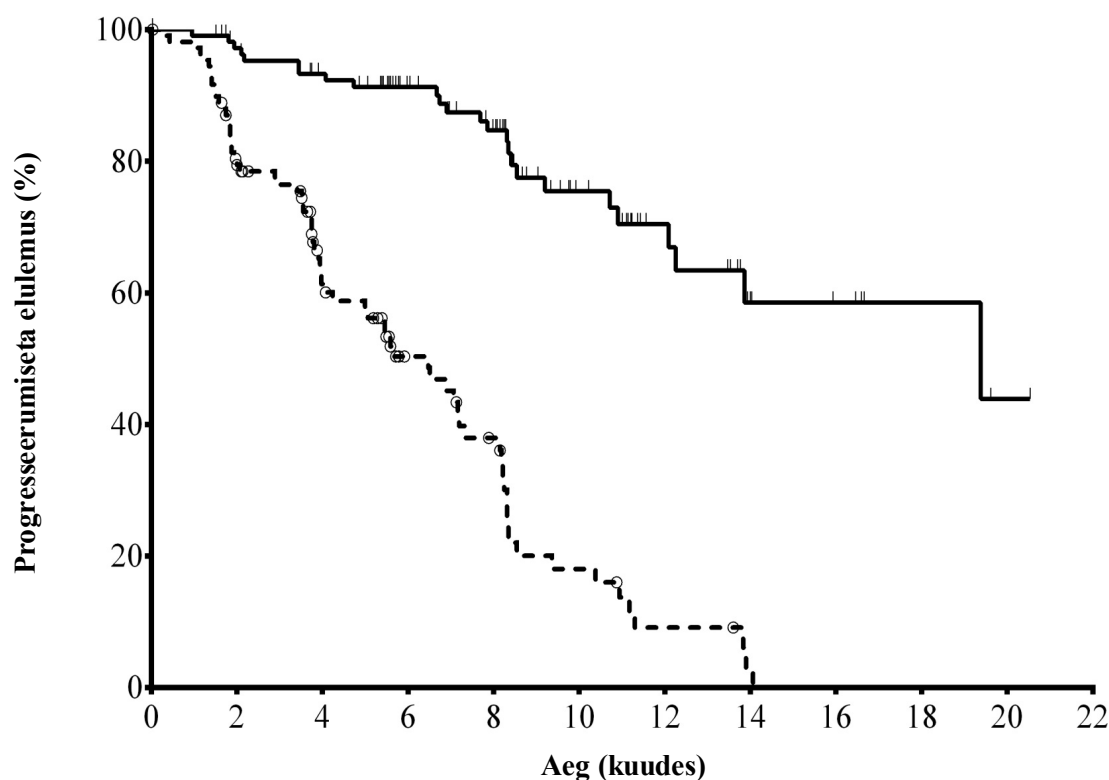
[^] Üldise elulemuse (*overall survival*, OS) analüüs hõlmab andmeid osalejatelt, kes said uuringus 312-0116 platseebo + R ja seejärel jätku-uuringus (ravikavatsuse analüüsi alusel) idelalisiibi.

Tabel 4. PFS-i ja ravivastuse määrade kokkuvõtte eelspetsifitseeritud rühmade lõikes uuringus 312-0116

	Idelalisiib + R N = 46	Platseebo + R N = 49
17p deletsioon/TP53 mutatsioon		
PFS mediaan (kuudes) (95% CI)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Riskisuhe (95% CI)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95% CI)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
Muteerumata IGHV	N = 91	N = 93
PFS mediaan (kuudes) (95% CI)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Riskisuhe (95% CI)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95% CI)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1 (8,5; 24,0)
Vanus ≥ 65 aastat	N = 89	N = 83
PFS mediaan (kuudes) (95% CI)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Riskisuhe (95% CI)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95% CI)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

CI: usaldusintervall; R: rituksimab; N: osalejate arv rühmas; NR: ei saavutatud (*not reached*)

Joonis 1: PFS-i Kaplan-Meieri kõver uuringust 312-0116 (ravikavatsusega populatsioon)



N riskirühmas (kõrvaltoimed)

Idelalisiiib + 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)
Platseebo + 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)

Pidevjoon: idelalisiiib + R (N = 110), katkendlik joon: platseebo + R (N = 110)

R: rituksimab; N: osalejate arv rühmas

PFS-i analüüs tugines IRC hinnangul. Platseebo + R rühma kuulunud osalejate kokkuvõtte hõlmab andmeid kuni idelalisiiibi esimese annuseni jätku-uuringus.

Uuringusse 101-08/99 kaasati 64 eelnevalt ravimata KLL-iga osalejat, kellest viiel oli väike lümfotsütaarne lümfoom (VLL). Uuringus osalejad said idelalisiiibi 150 mg kaks korda ööpäevas ja rituksimabi 375 mg/m² kehapiinna kohta nädalas 8 annusena. ORR oli 96,9%, sh 12 CR-i (18,8%) ja 50 PR-i (78,1%); neist 3 CR-i ja 6 PR-i 17p deletsiooniga ja/või *TP53* mutatsiooniga osalejal ning 2 CR-i ja 34 PR-i muteerumata *IGHV*-ga uuritava. Keskmine ravivastuse kestus (DOR) jäi saavutamata.

Idelalisiiib kombinatsioonis ofatumumabiga

Uuring 312-0119 oli III faasi randomiseeritud avatud mitmekeskuseline paralleelrühmaga 261 varem ravitud KLL-iga osalejal, kellel esines mõõdetav lümfadenopaatia, kes vajasid ravi ning kellel esines KLL-i progresseerumine < 24 kuu jooksul alates viimase eelneva ravikuuri lõpetamisest. Osalejad randomiseeriti suhtes 2:1 saada idelalisiiibi 150 mg kaks korda ööpäevas ja 12 infusiooni ofatumumabi 24 nädala jooksul või ainult 12 infusiooni ofatumumabi 24 nädala jooksul. Esimene ofatumumabi infusioon manustati 300 mg annusena ja jätkati kas 1000 mg annusega idelalisiiibi + ofatumumabi rühmas või 2000 mg annusega ainult ofatumumabi rühmas, 7 annust nädalas ja seejärel 4 annust iga 4 nädala järel. Idelalisiiibi võeti kuni haiguse progresseerumise või lubamatu toksilise toime ilmnemiseni.

Vanuse mediaan oli 68 eluaastat (vahemikus 61...74), 64,0% osalejatest olid üle 65-aastased, 71,3% meessoost, 84,3% valged; 63,6%-l oli Rai III või IV staadium ja 58,2%-l oli Binet C-staadium. Enamikul osalejatest esinesid ebasoodsad tsütogeneetilise prognoosi faktorid: 39,5%-l oli 17p kromosoomi deletsioon ja/või TP53 mutatsioon ja 78,5%-l muteerumata geenid *IGHV*-s. Ajavahemiku

mediaan alates diagnoosist oli 7,7 aastat. Uuritavate CIRS-skoori mediaan oli 4. Eelnevate ravikuuride mediaanarv oli 3,0. Esmane tulemusnäitaja oli PFS. Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelites 5 ja 6. PFS-i Kaplani-Meieri kõver on toodud joonisel 2.

Tabel 5. Uuringu 312-0119 efektiivsuse tulemused

	Idelalisiib + O N = 174	Ofatumumab N = 87
PFS Mediaan (kuudes) (95% CI)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Riskisuhe (95% CI)	0,27 (0,19; 0,39)	
P-väärtus	< 0,0001	
ORR* n (%) (95% CI)	131 (75,3%) (68,2; 81,5)	16 (18,4%) (10,9; 28,1)
Šansside suhe (95% CI)	15,94 (7,8; 32,58)	
P-väärtus	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95% CI)	153/164 (93,3%) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4; 12,2)
Šansside suhe (95% CI)	486,96 (97,91; 2424,85)	
P-väärtus	< 0,0001	
OS Mediaan (kuudes) (95% CI)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,9; NR)
Riskisuhe (95% CI)	0,74 (0,44; 1,25)	
P väärtus	0,27	

CI: usaldusintervall; O: ofatumumab; n: ravivastusega uuritavate arv; N: uuritavate arv rühmas; NR: ei saavutatud (*not reached*). PFS-i, üldise ravivastuse määra (*overall response rate*, ORR) ja lümfisõlmede ravivastuse (*lymph node response rate*, LNR) analüüsid tuginesid sõltumatu hindamiskomitee (*independent review committee*, ICR) hinnangule.

* ORR-i defineerimisel võeti aluseks osalejate osakaal, kes saavutasid täieliku ravivastuse (*complete response*, CR) või osalise ravivastuse (*partial response*, PR) ja säilitasid ravivastuse vähemalt 8 nädala jooksul.

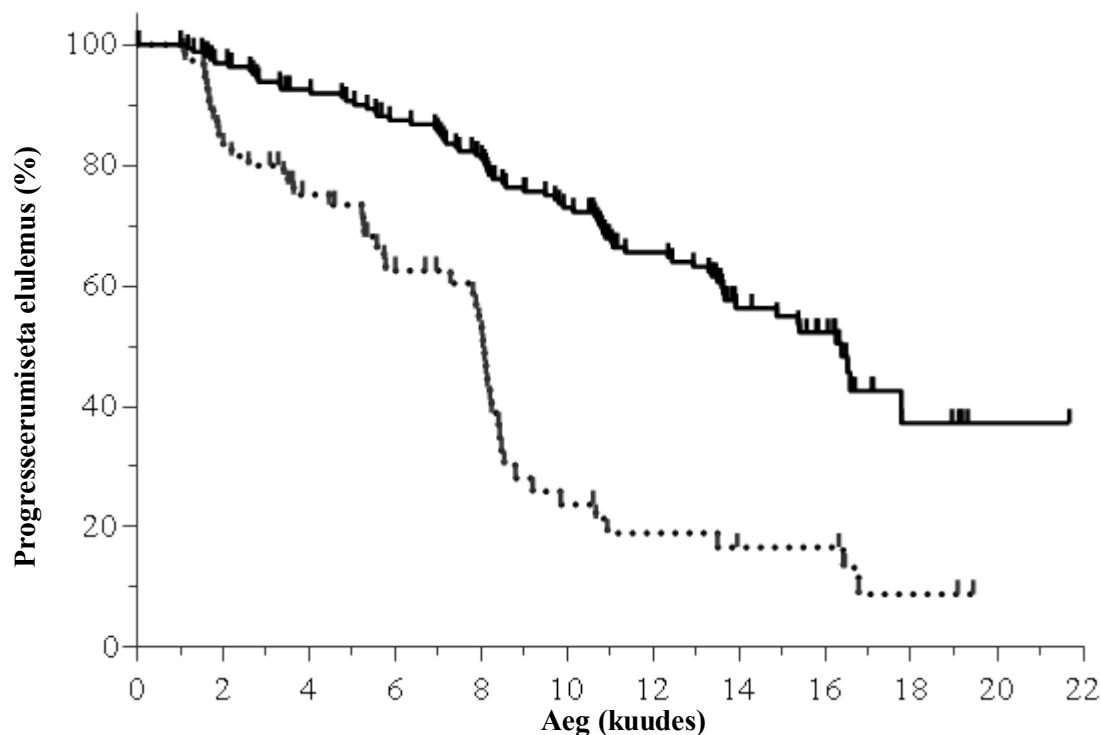
** LNR-i defineerimisel võeti aluseks osalejate osakaal, kes saavutasid $\geq 50\%$ vähenemise kõigi peamiste haiguskollete suurimates ristdiameetrites. Sellesse analüüsi kaasati ainult need osalejad, kellel olid tehtud nii ravieelne hinnang kui ka ≥ 1 arvestatav raviaegne hinnang.

Tabel 6. PFS-i ja ravivastuse määrade kokkuvõtte eelspetsifitseeritud rühmade löikes uuringus 312-0119

	Idelalisiib + O N = 70	Ofatumumab N = 33
17p deletsioon/TP53 mutatsioon		
PFS mediaan (kuudes) (95% CI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Riskisuhe (95% CI)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95% CI)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
Muteerumata IGHV	N = 137	N = 68
PFS mediaan (kuudes) (95% CI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Riskisuhe (95% CI)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95% CI)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
Vanus ≥ 65 aastat	N = 107	N = 60
PFS mediaan (kuudes) (95% CI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Riskisuhe (95% CI)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95% CI)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

CI: usaldusintervall; O: ofatumumab; N: uuritavate arv rühmas

Joonis 2. PFS-i Kaplan-Meieri kõver uuringust 312-0119 (ravikavatsusega populatsioon)



N riskirühmas (kõrvaltoimed)

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

Pidevjoon: idelalisib + O (N = 174), katkendlik joon: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: uuritavate arv rühmas

Kliiniline efektiivsus follikulaarse lümfoomi korral

Idelalisibi ohutust ja efektiivsust hinnati ühe ravirühmaga mitmekeskuselises uuringus (uuring 101-09), kus osales 125 passiivse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga [(*indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma, iNHL*), sh FL, n = 72; VLL, n = 28; lümfooplasmatsütaarne lümfoom/Waldenströmi makroglobulineemia (*lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinaemia, LPL/WM*), n = 10 ja marginaaltooni lümfoom (*marginal zone lymphoma, muu MZL*), n = 15] osalejat. Kõik osalejad olid rituksimabiga raskesti ravitavad ja 124 osalejat 125-st olid raskesti ravitavad vähemalt ühe alküleeriva preparaadiga. 112 (89,6%) olid raskesti ravitavad uuringusse registreerimisele eelnenud raviskeemiga.

125-st registreeritud osalejast 80 (64%) olid meessoost, ea mediaan oli 64 eluaastat (vahemikus 33...87) ja 110 (89%) olid valged. Osalejad said idelalisib 150 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumise või lubamatu toksilise toime ilmnemiseni.

Esmane tulemusnäitaja oli ORR, mida defineeriti kui osalejate osakaalu, kes saavutasid CR-i või PR-i [pahaloomulise lümfoomi ravivastuse uuendatud kriteeriumide (Cheson) alusel]; ning Waldenströmi makroglobulineemiaga osalejatel kui minimaalset ravivastust (*minor response, MR*) [Waldenströmi makroglobulineemia ravivastuse hinnangu (Owen) alusel]. DOR oli teisene tulemusnäitaja ning seda defineeriti kui ajavahemikku esimesest dokumenteeritud ravivastusest (CR, PR või MR) kuni esimese dokumenteeritud haiguse progresseerumiseni või surmani (mis tahes põhjusel). Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7. Uuringu 101-09 efektiivsuse kokkuvõte (IRC hinnang)

Näitajad	iNHL üldkohort (N = 125) n (%)	FL alarühm (N = 72) n (%)
ORR*	72 (57,6%)	40 (55,6%)
95% CI	48,4...66,4	43,4...67,3
Ravivastuse kategooria*†		
CR	13 (10,4%)	12 (16,7%)
PR	58 (46,4%)	28 (38,9%)
Mediaanne DOR (kuudes) (95% CI)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
Mediaanne PFS (kuudes) (95% CI)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
Mediaanne OS (kuudes) (95% CI)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NR)

CI: usaldusintervall; n: ravivastusega osalejate arv

NR: ei saavutatud

* Sõltumatu hindamiskomitee (*independent review committee*, IRC) poolt kindlaks määratud ravivastus, kus ORR = täielik ravivastus (*complete response*, CR)+ osaline ravivastus (*partial response*, PR) + nõrk vastus (*minor response*, MR) WM-iga osalejatel.

† iNHL-i üldkohordis esines ühel WM-iga sapipõievähi kahtlusega osalejal (0,6%) parim MRi üldvastus

Kõigi osalejate mediaanne DOR oli 12,5 kuud (12,5 kuud kõigil VLL-iga osalejatel ning 11,8 kuud FL-i, 20,4 kuud LPL/WM-i ja 18,4 kuud MZL-iga osalejatel ei saavutatud). 122-st osalejast, kelle lümfisõlmi oli võimalik mõõta nii enne ravi kui ravi ajal, saavutasid 71 osalejat (58,2%) $\geq 50\%$ vähenemise kõigi peamiste haiguskollete diameetrites (*sum of the products of the diameters*, SPD). 53-st ravivastuseta osalejast 41-l (32,8%) oli haigus stabiilne, 10-l (8,0%) oli haigus progresseeruv ja 2-l (1,6%) ei olnud võimalik hinnata. Mediaanne OS, sh kõigi 125 osaleja pikaajaline järelkontroll, oli 48,6 kuud. Mediaanne OS, sh kõigi FL-iga osalejate pikaajaline järelkontroll, oli 61,2 kuud.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada idelalisiibiga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta küpsete B-rakkudega kasvajate ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast idelalisiibi üksikannuse suukaudset manustamist täheldati plasma tippkonsentratsioone 2...4 tundi pärast söögijärgset manustamist ja 0,5...1,5 tunni möödumisel kui manustati tühja kõhuga.

Pärast 150 mg idelalisiibi manustamist kaks korda ööpäevas, oli keskmine (vahemik) C_{max} ja AUC püsikonsentratsiooni tingimustes idelalisiibi ja GS-563117 puhul vastavalt 1953 (272; 3905) ng/ml ja 10 439 (2349; 29 315) ng•h/ml ning 4039 (669; 10 897) ng/ml and 39 744 (6002; 119 770) ng•h/ml. Annusevahemikus 50...100 mg olid idelalisiibi plasmakonsentratsioonid (C_{max} ja AUC) ligikaudu proportsionaalsed annusega ning üle 100 mg annustes vähem kui proportsionaalsed annusega.

Toidu toimed

Võrreldes tühja kõhuga, ei ilmnenud algselt kapsli kujul manustatava idelalisiibi manustamisel pärast suure rasvisisaldusega toidukorda mingeid muutuseid C_{max} näitajates ja keskmine AUC_{inf} tõusis 36% võrra. Idelalisiibi võib manustada toidukordadest sõltumatult.

Jaotumine

Kliiniliselt täheldatud kontsentratsioonides seondub idelalisiib 93...94% ulatuses inimese plasmavalkudega. Keskmine vere/plasma kontsentratsiooni suhe oli ligikaudu 0,5. Idelalisiibi (keskmine) jaotusruumala oli ligikaudu 96 l.

Biotransformatsioon

Idelalisiib metaboliseerub peamiselt aldehüüdi oksüdaasi vahendusel ning vähemal määral CYP3A ja UGT1A4 teel. Peamine ja ainus ringlev metaboliit GS-563117 on PI3Kδ suhtes inaktiivne.

Eritumine

Pärast idelalisiibi 150 mg kaks korda ööpäevas suukaudset manustamist oli idelalisiibi eritumise lõplik poolväärtusaeg 8,2 tundi (vahemik 1,9; 37,2) ja ilmne kliirens 14,9 l/h (vahemik 5,1; 63,8). Pärast ühekordset suukaudset [¹⁴C]-idelalisiibi 150 mg annust eritus väljaheitega ligikaudu 78% ja uriiniga ligikaudu 15% annusest. Muutumatu idelalisiib moodustas 23% 48 tunni jooksul uriiniga eritunud kogu radioaktiivsusest ja 12% 144 tunni jooksul väljaheitega eritunud kogu radioaktiivsusest.

In vitro koostoime andmed

In vitro andmed on näidanud, et idelalisiib ei inhibeeri metaboliseerivaid ensüüme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A või UGT1A1 ega transportereid OAT1, OAT3 või OCT2.

GS-563117 ei inhibeeri metaboliseerivaid ensüüme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või UGT1A1 ega transportereid P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 või OCT2.

Patsientide erirühmad

Sugu ja rass

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et sugu ja rass ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju idelalisiibi ega GS-563117 plasmakontsentratsioonile.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et vanus ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju idelalisiibi ega GS-563117 plasmakontsentratsioonile, seda ka eakate (65-aastased ja vanemad) osalejate võrdlemisel noorematega.

Neerufunktsiooni kahjustus

Idelalisiibi farmakokineetika ja ohutuse uuring viidi läbi tervetel ja raske neerufunktsiooni kahjustusega osalejatel (hinnanguline CrCl 15...29 ml/min). Pärast 150 mg üksikannuse manustamist ei täheldatud raske neerufunktsiooni kahjustusega osalejatel võrreldes tervete osalejatega kliiniliselt olulisi muutusi idelalisiibi ega GS-563117 plasmakontsentratsioonile.

Maksafunktsiooni kahjustus

Idelalisiibi farmakokineetika ja ohutuse uuring viidi läbi tervetel ja mõõduka (Child-Pugh klass B) või raske (Child-Pugh klass C) maksafunktsiooni kahjustusega osalejatel. Pärast 150 mg üksikannuse manustamist oli idelalisiibi AUC (kogu, st seotud ja seondumata) mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ~60% kõrgem kui vastavatel kontrollrühma uuritavatel. Idelalisiibi AUC (seondumatu) oli pärast valgusiduvuse erinevustega arvestamist võrreldes vastavate kontrollidega mõõduka kahjustuse korral ~80% (1,8 korda) kõrgem ja raske kahjustuse korral ~152% (2,5 korda) kõrgem.

Lapsed

Idelalisiibi farmakokineetikat lastel ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Idelalisiib indutseeris lümfü vähenemist põrnas, harknäärmes, lümfisõlmedes ja soolestikuga seotud lümfikoes. Üldiselt avaldus suurem mõju B-lümfotsüütidest sõltuvatele aladele kui T-lümfotsüütidest sõltuvatele aladele. Rottidel võib idelalisiib inhibeerida T-sõltuvaid antikehareaktsioone. Sellegipoolest ei inhibeerinud idelalisiib normaalset peremehe reaktsiooni *Staphylococcus aureus*'ele ega halvendanud tsüklofosfamiidi müelosupressiivset toimet. Idelalisiibi immunosupressiivset toimet ei peeta laiaulatuslikuks.

Idelalisiib indutseeris põletikulisi muutusi nii rottidel kui koertel. Rottidel ja koertel läbi viidud kuni 4-nädalastes uuringutes täheldati nekroosi annuste juures, mis ületasid plasmakontsentratsiooni inimestel (AUC-i põhjal) vastavalt 7- ja 5-kordselt. Seerumi transaminaaside sisalduse tõus vastas koerte puhul hepaatilisele nekroosile, kuid rottidel seda ei täheldatud. Uuringutes, mis kestsid 13 nädalat või kauem, ei täheldatud rottidel ega koertel maksafunktsiooni kahjustusi ega kroonilist transaminaaside sisalduse tõusu.

Genotoksilisus

Idelalisiib ei indutseerinud mutatsioone mikroobse mutageneesi (Ames) testis, ei olnud klastogeenne *in vitro* kromosoomide aberratsiooni testis, kus kasutati inimese perifeerse vere lümfotsüüte, ja ei olnud genotoksiline rottidel läbiviidud *in vivo* mikronukleuse uuringus.

Kartsinogeensus

Idelalisiibi potentsiaalset kantserogeensust hinnati 26-nädalases uuringus transgeensetel RasH2 hiirtel ja 2-aastases uuringus rottidel. Idelalisiib ei olnud kantserogeenne kontsentratsioonides, mis ületasid hiirtel kuni 1,4/7,9 korda (isas-/emasloomadel) hematoloogiliste pahaloomuliste haigustega patsientidel saavutatavaid kontsentratsioone ravimi manustamisel neile soovitatud annuses 150 mg kaks korda ööpäevas. Isastel rottidel täheldati inimesel soovitatava annusega saavutatava kontsentratsiooniga võrreldes kuni 0,4-kordse annuse kasutamisel pankrease saarekeste rakkude kasvajate esinemissageduse vähest suurenemist. Emastel rottidel 0,62-kordse kontsentratsioonimäära puhul sarnast leidu ei täheldatud.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Rottidel läbi viidud embrüofetaalse arengu uuringus täheldati sagenenud implantatsioonijärgset tiinuse katkemist, väärarenguid (kaudaalsete, mõnedel juhtudel ka sakraalsete selgroolülide puudumine), muutusi skeletis ja loote väiksemat kehakaalu. Väärarenguid täheldati annuste juures, mis ületasid inimeste plasmakontsentratsiooni (AUC-i põhjal) 12-kordselt. Teistel liikidel ei ole toimet embrüofetaalsele arengule uuritud.

Koertel ja rottidel läbi viidud 2...13-nädalastes korduvtoksilisuse uuringutes täheldati seemnetorukeste degeneratsiooni munandites, mida aga ei täheldatud 26 nädalat ja kauem kestvates uuringutes. Isaste rottide fertiilsusuuringutes täheldati munandimanuste ja munandite kaalu vähenemist, aga see ei omanud kahjulikku toimet paaritumisele ega fertiilsuse parameetritele, samuti ei esinenud spermatogeneesi degeneratsiooni ega kadu. Emaste rottide viljakusele mõju ei ilmnenu.

Fototoksilisus

Fototoksilisuse potentsiaali hindamine hiire embrüonaalse fibroblasti raku püsiliinis BALB/c 3T3 oli *in vitro* testi tsütotoksilisuse tõttu idelalisiibi osas ebaselge. Peamine metaboliit GS-563117 võib suurendada fototoksilisust, kui rakud on samaaegselt kokkupuutes UVA-valgusega. Potentsiaalselt võib idelalisiib oma peamise metaboliidi GS-563117 vahendusel põhjustada valgustundlikkust ravitud patsientidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

mikrokristalliline tselluloos
hüdrosüpropüültselluloos (E463)
naatriumkroskarmelloos
naatriumtärklisglükolaat
magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate
polüvinüülalkohol (E1203)
makrogool 3350 (E1521)
titaandioksiid (E171)
talk (E553B)
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pudel on valmistatud suure tihedusega polüetüleenist (HDPE), suletud polüpropüleenist lastekindla korgiga ning sisaldab 60 õhukese polümeerikattega tabletti ja polüesterspiraali.

Iga karp sisaldab 1 pudelit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/938/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. september 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30. aprill 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 8 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas nõuetega, mis on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja avaldatud Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARBI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zydelig 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
idelalisiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg idelalisiibi.

3. ABIAINED

Sisaldab värvainet päikeseloojangukollane FCF (E110), edasise teabe leidmiseks vt infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/938/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zydelig 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zydelig 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
idelalisiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg idelalisiin.

3. ABIAINED

Sisaldab värvainet päikeseloojangukollane FCF (E110), edasise teabe leidmiseks vt infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/938/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARBI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zydelig 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
idelalisiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg idelalisiibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/938/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Zydelig 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zydelig 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
idelalisiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg idelalisiibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/938/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zydelig 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid idelalisiib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zydelig ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zydeligi võtmist
3. Kuidas Zydeligi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zydeligi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zydelig ja milleks seda kasutatakse

Zydelig on vähiravim, mis sisaldab toimeainena idelalisiibi. See blokeerib teatud tüüpi vere valgeliblede e lümfotsüütide paljunemises ja elulemuses osaleva ensüümi toimed. Kuna see ensüüm on teatud pahaloomulistes vere valgelibledes üleaktiveeritud, surmab Zydelig ensüümi blokeerimisega vähirakke ja vähendab nende arvu.

Zydeligi võib kasutada kahe erineva vähi raviks täiskasvanutel.

Krooniline lümfoidne leukeemia

Krooniline lümfoidne leukeemia (KLL) on teatud tüüpi vere valgeliblede, mida nimetatakse B-lümfotsüütideks, vähk. Selle haiguse puhul paljunevad lümfotsüüdid liiga kiiresti ja elavad liiga kaua, mille tagajärjel on neid veres liiga palju.

KLL-i ravis kasutatakse Zydeligi kombinatsioonis teise ravimiga (rituksimab) patsientidel, kellel on teatud suured riskitegurid, või patsientidel, kelle vähk on pärast vähemalt ühte eelnevat ravikuuri uuesti tekkinud.

Folikulaarne lümfoom

Folikulaarne lümfoom (FL) on teatud tüüpi vere valgeliblede, mida nimetatakse B-lümfotsüütideks, vähk. Follikulaarse lümfoomi puhul paljunevad B-lümfotsüüdid liiga kiiresti ja elavad liiga kaua, mille tagajärjel on neid lümfisõlmedes liiga palju. FL-i ravis kasutatakse Zydeligi ainuravimina patsientidel, kelle vähk ei ole kahel eelneval vähiravikuuril muude ravimitega ravimisele allunud.

2. Mida on vaja teada enne Zydelligi võtmist

Zydelligi ei tohi võtta

- kui olete idelalisiinõu või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
→ **Pidage nõu oma arstiga**, kui see kehtib teie kohta.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zydelligi võtmist pidage nõu oma arstiga. Õelge oma arstile:

- kui teil on probleeme maksaga,
- kui teil on mingi muu haigus (eriti nakkus või palavik).

Zydelligi võtvatel patsientidel on esinenud raskeid ja surmaga lõppenud nakkusi. Ühte tüüpi nakkuse vältimiseks peate võtma Zydelligi võtmise ajal arsti määratud lisaravimit. Teie arst jälgib teid nakkuse nähtude suhtes. Teatage kohe oma arstile, kui te haigestute (eriti palaviku, kõha või hingamisraskuste korral) Zydelligi võtmise ajal.

Rääkige kohe oma arstile, kui märkate enda juures või kui keegi märkab teie juures: mälukaotust, mõtlemisraskusi, kõndimisraskusi või nägemiskadu – need võivad olla märgid väga harva esinevast, aga raskekujulisest ajunakkusest, mis võib lõppeda surmaga (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia ehk PML).

Enne Zydellig-ravi ja selle ajal **tuleb teile teha regulaarseid vereanalüüse**. See on vajalik kontrollimaks, et teil ei ole nakkust, et teie maks funktsioneerib korralikult ja et teie vereanalüüside väärtused on normaalsed. Teie arst võib vajadusel otsustada ravi mõneks ajaks katkestada, alustades seejärel uuesti ravi sama või väiksema annusega. Teie arst võib otsustada ka Zydelligiga ravi alatiseks lõpetada.

Zydellig võib põhjustada rasket kõhulahtisust. Kõhulahtisuse esimeste märkide ilmnemisel teavitage viivitamatult oma arsti.

Zydellig võib põhjustada kopsupõletikku. Rääkige oma arstile kohe:

- kui teil on uus või halvenev kõha,
- kui teil esineb hingeldust või hingamisraskusi.

Idelalisiinõu seoses on teatatud rasketest villilistest nahalöövetest, sh Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (DRESS). Lõpetage kohe idelalisiinõu kasutamine ja võtke viivitamata ühendust arstiga, kui märkate lõigus 4 kirjeldatud mistahes sümptomit.

Rääkige oma arstile kohe:

- kui teil esineb punetust ja ville nahal,
- kui teie suu, kõri, nina, suguelundite ja/või silmade limaskestad on turses ja villilised.

Laborianalüüs võib näidata ravi esimestel nädalatel vere valgeliblede (ehk lümfotsüütide) sisalduse tõusu teie veres. See on ootuspärane ja võib püsida mitu kuud. See ei tähenda üldjuhul teie verevähi süvenemist. Arst kontrollib teie vererakkude arvu enne ravi Zydellig'iga või ravi ajal ja harvadel juhtudel võib osutada vajalikuks anda teile teist ravimit. Arutage oma arstiga oma analüüsitulemuste tähenduse üle.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele, kuna selles vanuserühmas ei ole seda uuritud.

Muud ravimid ja Zydelig

Zydeligi tohib kasutada koos teiste ravimitega ainult siis, kui teie arst on teile öelnud, et see on ohutu.

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on äärmiselt oluline, kuna rohkem kui ühe ravimi samaaegne kasutamine võib nende toimet tugevdada või nõrgendada.

Zydeligi kasutamine koos teatud ravimitega võib takistada teie ravimite toimimist või süvendada kõrvaltoimeid. Teavitage kindlasti oma arsti, kui võtate ükskõik millist järgnevatest ravimitest:

- **alfusosiin** – ravim, mida kasutatakse suurenenud eesnäärme ravimiseks;
- **dabigatraan, varfariin** – ravimid, mida kasutatakse vere vedeldamiseks;
- **amiodaroon, bepridiil, disopüramiid, lidokaiin, kinidiin** – ravimid, mida kasutatakse südamehäirete raviks;
- **dihüdroergotamiin, ergotamiin** – ravimid, mida kasutatakse migreeni raviks;
- **tsisapriid** – ravim, mida kasutatakse teatud maoprobleemide leevendamiseks;
- **pimosiid** – ravim, mida kasutatakse ebanormaalse mõtete või tunnete raviks;
- **midasolaam, triasolaam** – suukaudselt võetuna une soodustamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks;
- **amlodipiin, diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin** – ravimid, mida kasutatakse kõrge vererõhu ja südamehäirete raviks;
- **bosentaan** – ravim, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks;
- **sildenafil, tadalafil** – ravimid, mida kasutatakse impotentsuse ja pulmonaalse hüpertensiooni – haigus, mis raskendab hingamist – raviks;
- **budesoniid, flutikasoon** – ravimid, mida kasutatakse heinapalaviku ja astma ravis ja **salmeterool**, mida kasutatakse astma ravis;
- **rifabutiin** – ravim, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks;
- **itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool** – ravimid, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks;
- **botsepreviir, telapreviir** – ravimid, mida kasutatakse C–hepatiidi ravis;
- **karbamasepiin, S–mefenütoiin, fenütoiin** – ravimid, mida kasutatakse krampihooegade ennetamiseks;
- **rifampitsiin** – ravim, mida kasutatakse tuberkuloosi ja mõnede teiste nakkuste ennetamiseks ja raviks;
- **naistepuna** (*Hypericum perforatum*) – taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse raviks;
- **alfentaniil, fentanüül, metadoon, buprenorfiin/naloksoon** – ravimid, mida kasutatakse valu vaigistamiseks;
- **tsüklosporiin, sirolimus, takrolimus** – ravimid, mida kasutatakse siirdamisjärgselt keha immuunvastuse kontrollimiseks;
- **kolhitsiin** – ravim, mida kasutatakse podagra raviks;
- **trasodoon** – ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- **buspiroon, klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, solpideem** – ravimid, mida kasutatakse närvisüsteemi häirete raviks;
- **dasatiniib, nilotiniib, paklitakseel, vinblastiin, vinkristiin** – ravimid, mida kasutatakse vähkkasvaja raviks;
- **suukaudsed või implanteeritud hormonaalsed rasestumisvastased vahendid** – kasutatakse rasestumise vältimiseks;
- **klaritromütsiin, telitromütsiin** – ravimid, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks;
- **atorvastatiin, lovastatiin, simvastatiin** – ravimid, mida kasutatakse kolesteroolitaseme langetamiseks.

KLL-i ravis võidakse Zydeligi määrata kombinatsioonis teiste ravimitega. Te peate kindlasti lugema ka nende ravimitega kaasapandud pakendi infolehti.

Kui teil on küsimusi oma ravimite kohta, pöörduge oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

- **Zydeligi ei tohi kasutada raseduse ajal.** Ohutusandmed selle ravimi kasutamise kohta rasedatel puuduvad.
- Zydeligi-ravi ajal ning 1 kuu pärast seda tuleb rasestumise vältimiseks **kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit.**
- **Zydeligi toimet ei pruugi rasestumisvastane pill ja implanteeritud hormonaalsed rasestumisvastased vahendid piisavalt hästi toimida.** Te peate Zydeligi võtmise ajal ning 1 kuu pärast seda kasutama ka barjäärimeetodit, nagu kondoomid või emakasisesed vahendid.
- **Rasestumise korral teatage sellest viivitamatult oma arstile.**

Zydeligi ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal. Kui te hetkel toidate last rinnaga, pidage enne ravi alustamist nõu oma arstiga. Ei ole teada, kas Zydeligi toimeaine eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zydelig ei tohiks mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Zydelig sisaldab värvainet päikeseloojangukollane FCF (E110)

Öelge oma arstile, kui olete värvaine päikeseloojangukollane FCF (E110) suhtes allergiline. Zydelig sisaldab värvainet päikeseloojangukollane FCF (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Zydeligi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitatav annus on 150 mg kaks korda ööpäevas, manustatuna suukaudselt. Siiski, teatud kõrvaltoimete tekkimisel võib teie arst vähendada seda annust 100 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Zydeligi võib võtta koos söögiga või ilma.

Neelake tablett tervelt alla. Ärge tabletti närige ega purustage. Kui teil on probleeme tablettide neelamisega, pidage nõu oma arstiga.

Kui te võtate Zydeligi rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate juhuslikult Zydeligi soovitatavast annusest rohkem, võib suureneda selle ravimi kõrvaltoimete tekkeoht (vt lõik 4 „*Võimalikud kõrvaltoimed*“).

Võtke ühendust oma arstiga või pöörduge abi saamiseks kohe lähimasse esmaabi osakonda. Võtke pudel ja see infoleht kaasa, nii saate hõlpsalt kirjeldada, mida te olete võtnud.

Kui te unustate Zydeligi võtta

Olge hoolikas ja ärge jätke Zydeligi annust vahele. Kui vahelejäädud annusest on möödunud vähem kui 6 tundi, tuleb see kohe sisse võtta. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui vahelejäädud annusest on möödunud rohkem kui 6 tundi, oodake ja võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

Ärge lõpetage Zydeligi võtmist

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, kui arst ei ole teile seda öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.

PEATAGE Zydelligi võtmine ja otsige viivitamatult arstiabi, kui teil esineb ükskõik milline järgmistest sümptomitest:

- punakad laigud kehatüvel, naha värvuse väikesed piiritletud muutused, mille keskel on sageli villid, naha ketendamine, haavandid suus, kõris, ninas, suguelunditel ja silmades; neile raskekujulistele nahalöövetele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs);
- ulatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur ning suurenenud lümfisõlmed (DRESS-i sündroom).

Muud kõrvaltoimed

Väga sagedased kõrvaltoimed

(võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st)

- kõhulahtisus/jämesoole põletik
- lööve
- vere valgeliblede arvu muutused
- nakkused
- palavik

Vereanalüüsid võivad näidata ka:

- maksaensüümide aktiivsuse tõusu veres

Sagedased kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st)

- kopsupõletik
- maksakahjustus

Vereanalüüsid võivad näidata ka

- vere rasvasisalduse suurenemist

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku **teavitussüsteemi** (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zydelligi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsi oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zydelig sisaldab

- **Toimeaine on idelalisiib.** Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg idelalisiibi.

- **Teised koostisosad on:**

Tableti tuum:

mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüütselluloos (E463), naatriumkroskarmelloos, naatriumtärklisglükolaat, magneesiumstearaat.

Õhuke polümeerikate:

polüvinüülalkohol (E1203), makrogool 3350 (E1521), titaandioksiid (E171), talk (E553B), päikeseloojangukollane FCF (E110) (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Zydelligi võtmist“).

Kuidas Zydelig välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on pime trükk „GSP“ ja teisele „100“.

Saadaval on järgmine pakendi suurus: väliskarp, mis sisaldab 1 plastmassist pudelit 60 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Müügiloa hoidja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRLBV
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

Deutschland

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

Eesti

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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zydelig 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid idelalisiib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zydelig ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zydeligi võtmist
3. Kuidas Zydeligi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zydeligi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zydelig ja milleks seda kasutatakse

Zydelig on vähiravim, mis sisaldab toimeainena idelalisiibi. See blokeerib teatud tüüpi vere valgeliblede e lümfotsüütide paljunemises ja elulemuses osaleva ensüümi toimed. Kuna see ensüüm on teatud pahaloomulistes vere valgelibledes üleaktiveeritud, surmab Zydelig ensüümi blokeerimisega vähirakke ja vähendab nende arvu.

Zydeligi võib kasutada kahe erineva vähi raviks täiskasvanutel.

Krooniline lümfoidne leukeemia

Krooniline lümfoidne leukeemia (KLL) on teatud tüüpi vere valgeliblede, mida nimetatakse B-lümfotsüütideks, vähk. Selle haiguse puhul paljunevad lümfotsüüdid liiga kiiresti ja elavad liiga kaua, mille tagajärjel on neid veres liiga palju.

KLL-i ravis kasutatakse Zydeligi kombinatsioonis teise ravimiga (rituksimab) patsientidel, kellel on teatud suured riskitegurid, või patsientidel, kelle vähk on pärast vähemalt ühte eelnevat ravikuuri uuesti tekkinud.

Folikulaarne lümfoom

Folikulaarne lümfoom (FL) on teatud tüüpi vere valgeliblede, mida nimetatakse B-lümfotsüütideks, vähk. Follikulaarse lümfoomi puhul paljunevad B-lümfotsüüdid liiga kiiresti ja elavad liiga kaua, mille tagajärjel on neid lümfisõlmedes liiga palju. FL-i ravis kasutatakse Zydeligi ainuravimina patsientidel, kelle vähk ei ole kahel eelneval vähiravikuuril muude ravimitega ravimisele allunud.

2. Mida on vaja teada enne Zydelligi võtmist

Zydelligi ei tohi võtta

- kui olete idelalisiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
→ **Pidage nõu oma arstiga**, kui see kehtib teie kohta.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zydelligi võtmist pidage nõu oma arstiga. Öelge oma arstile:

- kui teil on probleeme maksaga,
- kui teil on mingi muu haigus (eriti nakkus või palavik).

Zydelligi võtvatel patsientidel on esinenud raskeid ja surmaga lõppenud nakkusi. Ühte tüüpi nakkuse vältimiseks peate võtma Zydelligi võtmise ajal arsti määratud lisaravimit. Teie arst jälgib teid nakkuse nähtude suhtes. Teatage kohe oma arstile, kui te haigestute (eriti palaviku, köha või hingamisraskuste korral) Zydelligi võtmise ajal.

Rääkige kohe oma arstile, kui märkate enda juures või kui keegi märkab teie juures: mälukaotust, mõtlemisraskusi, kõndimisraskusi või nägemiskadu – need võivad olla märgid väga harva esinevast, aga raskekujulisest ajunakkusest, mis võib lõppeda surmaga (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia ehk PML).

Enne Zydellig-ravi ja selle ajal **tuleb teile teha regulaarseid vereanalüüse**. See on vajalik kontrollimaks, et teil ei ole nakkust, et teie maks funktsioneerib korralikult ja et teie vereanalüüside väärtused on normaalsed. Teie arst võib vajadusel otsustada ravi mõneks ajaks katkestada, alustades seejärel uuesti ravi sama või väiksema annusega. Teie arst võib otsustada ka Zydelligiga ravi alatiseks lõpetada.

Zydellig võib põhjustada rasket kõhulahtisust. Kõhulahtisuse esimeste märkide ilmnemisel teavitage viivitamatult oma arsti.

Zydellig võib põhjustada kopsupõletikku. Rääkige oma arstile kohe:

- kui teil on uus või halvenev köha,
- kui teil esineb hingeldust või hingamisraskusi.

Idelalisiibraviga seoses on teatatud rasketest villilistest nahalöövetest, sh Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (DRESS). Lõpetage kohe idelalisiibi kasutamine ja võtke viivitamata ühendust arstiga, kui märkate lõigus 4 kirjeldatud mistahes sümptomit.

Rääkige oma arstile kohe:

- kui teil esineb punetust ja ville nahal,
- kui teie suu, kõri, nina, suguelundite ja/või silmade limaskestad on turses ja villilised.

Laborianalüüs võib näidata ravi esimestel nädalatel vere valgeliblede (ehk lümfotsüütide) sisalduse tõusu teie veres. See on ootuspärane ja võib püsida mitu kuud. See ei tähenda üldjuhul teie verevähi süvenemist. Arst kontrollib teie vererakkude arvu enne ravi Zydellig'iga või ravi ajal ja harvadel juhtudel võib osutada vajalikuks anda teile teist ravimit. Arutage oma arstiga oma analüüsitulemuste tähenduse üle.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele, kuna selles vanuserühmas ei ole seda uuritud.

Muud ravimid ja Zydelig

Zydeligi tohib kasutada koos teiste ravimitega ainult siis, kui teie arst on teile öelnud, et see on ohutu.

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on äärmiselt oluline, kuna rohkem kui ühe ravimi samaaegne kasutamine võib nende toimet tugevdada või nõrgendada.

Zydeligi kasutamine koos teatud ravimitega võib takistada teie ravimite toimimist või süvendada kõrvaltoimeid. Teavitage kindlasti oma arsti, kui võtate ükskõik millist järgnevatest ravimitest:

- **alfusosiin** – ravim, mida kasutatakse suurenenud eesnäärme ravimiseks;
- **dabigatraan, varfariin** – ravimid, mida kasutatakse vere vedeldamiseks;
- **amiodaroon, bepridiil, disopüramiid, lidokaiin, kinidiin** – ravimid, mida kasutatakse südamehäirete raviks;
- **dihüdroergotamiin, ergotamiin** – ravimid, mida kasutatakse migreeni raviks;
- **tsisapriid** – ravim, mida kasutatakse teatud maoprobleemide leevendamiseks;
- **pimosiid** – ravim, mida kasutatakse ebanormaalsete mõtete või tunnete raviks;
- **midasolaam, triasolaam** – suukaudselt võetuna une soodustamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks;
- **amlodipiin, diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin** – ravimid, mida kasutatakse kõrge vererõhu ja südamehäirete raviks;
- **bosentaan** – ravim, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks;
- **sildenafil, tadalafil** – ravimid, mida kasutatakse impotentsuse ja pulmonaalse hüpertensiooni – haigus, mis raskendab hingamist – raviks;
- **budesoniid, flutikasoon** – ravimid, mida kasutatakse heinapalaviku ja astma ravis ja **salmeterool**, mida kasutatakse astma ravis;
- **rifabutiin** – ravim, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks;
- **itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool** – ravimid, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks;
- **botsepreviir, telapreviir** – ravimid, mida kasutatakse C–hepatiidi ravis;
- **karbamasepiin, S–mefenütoiin, fenütoiin** – ravimid, mida kasutatakse krampihooegade ennetamiseks;
- **rifampitsiin** – ravim, mida kasutatakse tuberkuloosi ja mõnede teiste nakkuste ennetamiseks ja raviks;
- **naistepuna** (*Hypericum perforatum*) – taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse raviks;
- **alfentaniil, fentanüül, metadoon, buprenorfiin/naloksoon** – ravimid, mida kasutatakse valu vaigistamiseks;
- **tsüklosporiin, sirolimus, takrolimus** – ravimid, mida kasutatakse siirdamisjärgselt keha immuunvastuse kontrollimiseks;
- **kolhitsiin** – ravim, mida kasutatakse podagra raviks;
- **trasodoon** – ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks;
- **buspiroon, klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, solpideem** – ravimid, mida kasutatakse närvisüsteemi häirete raviks;
- **dasatiniib, nilotiniib, paklitaksel, vinblastiin, vinkristiin** – ravimid, mida kasutatakse vähkkasvaja raviks;
- **suukaudsed või implanteeritud hormonaalsed rasestumisvastased vahendid** – kasutatakse rasestumise vältimiseks;
- **klaritromütsiin, telitromütsiin** – ravimid, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks;
- **atorvastatiin, lovastatiin, simvastatiin** – ravimid, mida kasutatakse kolesteroolitaseme langetamiseks.

KLL-i ravis võidakse Zydeligi määrata kombinatsioonis teiste ravimitega. Te peate kindlasti lugema ka nende ravimitega kaasapandud pakendi infolehti.

Kui teil on küsimusi oma ravimite kohta, pöörduge oma arsti poole.

Rasedus ja imetamine

- **Zydeligi ei tohi kasutada raseduse ajal.** Ohutusandmed selle ravimi kasutamise kohta rasedatel puuduvad.
- Zydelig-ravi ajal ning 1 kuu pärast seda tuleb rasestumise vältimiseks **kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit.**
- **Zydeligi toimet ei pruugi rasestumisvastane pill ja implanteeritud hormonaalsed rasestumisvastased vahendid piisavalt hästi toimida.** Te peate Zydeligi võtmise ajal ning 1 kuu pärast seda kasutama ka barjäärimeetodit, nagu kondoomid või emakasisesed vahendid.
- **Rasestumise korral teatage sellest viivitamatult oma arstile.**

Zydeligi ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal. Kui te hetkel toidate last rinnaga, pidage enne ravi alustamist nõu oma arstiga. Ei ole teada, kas Zydeligi toimeaine eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zydelig ei tohiks mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Zydeligi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitatav annus on 150 mg kaks korda ööpäevas, manustatuna suukaudselt. Siiski, teatud kõrvaltoimete tekkimisel võib teie arst vähendada seda annust 100 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Zydeligi võib võtta koos söögiga või ilma.

Neelake tablett tervelt alla. Ärge tabletti näringe ega purustage. Kui teil on probleeme tablettide neelamisega, pidage nõu oma arstiga.

Kui te võtate Zydeligi rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate juhuslikult Zydeligi soovitatavast annusest rohkem, võib suureneda selle ravimi kõrvaltoimete tekkeoht (vt lõik 4 „*Võimalikud kõrvaltoimed*“).

Võtke ühendust oma arstiga või pöörduge abi saamiseks kohe lähimasse esmaabi osakonda. Võtke pudel ja see infoleht kaasa, nii saate hõlpsalt kirjeldada, mida te olete võtnud.

Kui te unustate Zydeligi võtta

Olge hoolikas ja ärge jätke Zydeligi annust vahele. Kui vahelejäänud annusest on möödunud vähem kui 6 tundi, tuleb see kohe sisse võtta. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui vahelejäänud annusest on möödunud rohkem kui 6 tundi, oodake ja võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

Ärge lõpetage Zydeligi võtmist

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, kui arst ei ole teile seda öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.

PEATAGE Zydelligi võtmine ja otsige viivitamatult arstiabi, kui teil esineb ükskõik milline järgmistest sümptomitest:

- punakad laigud kehatüvel, naha värvuse väikesed piiritletud muutused, mille keskel on sageli villid, naha ketendamine, haavandid suus, kõris, ninas, suguelunditel ja silmades; neile raskekujulistele nahalöövetele võivad eelneda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs);
- ulatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur ning suurenenud lümfisõlmed (DRESS-i sündroom).

Muud kõrvaltoimed

Väga sagedased kõrvaltoimed

(võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st)

- kõhulahtisus/jämesoole põletik
- lööve
- vere valgeliblede arvu muutused
- nakkused
- palavik

Vereanalüüsid võivad näidata ka:

- maksaensüümide aktiivsuse tõusu veres

Sagedased kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st)

- kopsupõletik
- maksakahjustus

Vereanalüüsid võivad näidata ka

- vere rasvasisalduse suurenemist

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku **teavitussüsteemi** (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zydelligi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zydelig sisaldab

- **Toimeaine on** idelalisiib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg idelalisiibi.
- **Teised koostisosad on:**
Tableti tuum:
mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüülselluloos (E463), naatriumkroskarmelloos, naatriumtärklisglükolaat, magneesiumstearaat.

Õhuke polümeerikate:
polüvinüülalkohol (E1203), makrogool 3350 (E1521), titaandioksiid (E171), talk (E553B), punane raudoksiid (E172).

Kuidas Zydelig välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on roosad ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „GSP” ja teisel „150”.

Saadaval on järgmine pakendi suurus: väliskarp, mis sisaldab 1 plastmassist pudelit 60 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Müügiloa hoidja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.