

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zydelig 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg idelalisibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 0,1 mg paraoranssia (E110) (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Oranssi, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 9,7 mm x 6,0 mm, yhdellä puolella merkintä "GSI" ja toisella puolella merkintä "100".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zydelig on tarkoitettu yhdistelmänä rituksimabin kanssa sellaisten kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon:

- jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa (ks. kohta 4.4), tai
- ensilinjan hoitona potilaille, joilla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio ja joille mikään muu hoito ei tule kyseeseen (ks. kohta 4.4).

Zydelig on tarkoitettu monoterapiaksi sellaisten follikulaarista lymfoomaa (FL) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat hoitoresistenttejä kahdelle aiemmalle hoitolinjalle (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Zydelig-hoitoa saa antaa vain lääkäri, jolla on kokemusta syöpähoidoista.

Annostus

Suosittelun annos on 150 mg idelalisibia kahdesti päivässä. Hoitoa on jatkettava taudin etenemiseen tai kestäättömien toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti.

Jos potilas unohtaa ottaa Zydelig-annoksen ja muistaa sen 6 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen tulee ottaa unohtunut annos mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa annoksen ja muistaa sen vasta yli 6 tunnin kuluttua, potilaan ei tule ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen tulee ottaa seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Annoksen muuttaminen

Kohonneet maksan transaminaasit

Zydelig-hoito on keskeytettävä, jos maksan transaminaasit nousevat asteelle 3 tai 4 (alaniiniaminotransferaasi [ALAT]/aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] > 5 x normaaliarvojen yläraja [ULN]). Kun arvot ovat palanneet asteelle 1 tai alemmas (ALAT/ASAT ≤ 3 x ULN), hoitoa voidaan jatkaa annoksella 100 mg kahdesti päivässä.

Jos arvot eivät nouse uudelleen, annos voidaan hoitavan lääkärin harkinnan mukaan nostaa takaisin 150 mg:aan kahdesti päivässä.

Jos arvot nousevat uudelleen, Zydelig-hoito on keskeytettävä eikä sitä saa jatkaa, ennen kuin arvot ovat palanneet asteelle 1 tai alemmas, minkä jälkeen hoito voidaan hoitavan lääkärin harkinnan mukaan aloittaa uudelleen annoksella 100 mg kahdesti päivässä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Ripuli/koliitti

Zydelig-hoito on keskeytettävä, jos potilaalla esiintyy asteen 3 tai 4 ripulia/koliittia. Kun ripuli/koliitti on palannut asteelle 1 tai alemmas, hoitoa voidaan jatkaa annoksella 100 mg kahdesti päivässä. Jos ripuli/koliitti ei uusiudu, annos voidaan hoitavan lääkärin harkinnan mukaan nostaa takaisin 150 mg:aan kahdesti päivässä (ks. kohta 4.8).

Pneumoniitti

Zydelig-hoito on keskeytettävä, jos potilaalla epäillään pneumoniittia. Kun pneumoniitti on parantunut ja Zydelig-hoidon uudelleen aloittaminen on tarpeen, voidaan harkita hoidon jatkamista annoksella 100 mg kahdesti päivässä. Zydelig-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla todetaan keskivaikea tai vaikea oireinen pneumoniitti tai organisoituvaa keuhkokuume (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Ihottuma

Zydelig-hoito on keskeytettävä, jos potilaalla esiintyy asteen 3 tai 4 ihottumaa. Kun ihottuma on palannut asteelle 1 tai alemmas, hoitoa voidaan jatkaa annoksella 100 mg kahdesti päivässä. Jos ihottuma ei uusiudu, annos voidaan hoitavan lääkärin harkinnan mukaan nostaa takaisin 150 mg:aan kahdesti päivässä (ks. kohta 4.8).

Neutropenia

Zydelig-hoito on keskeytettävä potilailla, joiden neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on alle 500/mm³. ANC-arvo on tutkittava vähintään viikoittain, kunnes ANC on $\geq 500/\text{mm}^3$, jolloin hoitoa voidaan jatkaa annoksella 100 mg kahdesti päivässä (ks. kohta 4.4).

ANC 1 000 - < 1 500/mm ³	ANC 500 - < 1 000/mm ³	ANC < 500/mm ³
Pidä Zydelig-annostus samana.	Pidä Zydelig-annostus samana. Mittaa ANC-arvo vähintään viikoittain.	Keskeytä Zydelig-valmisteen antaminen. Mittaa ANC-arvo vähintään viikoittain, kunnes ANC $\geq 500/\text{mm}^3$, minkä jälkeen Zydelig-hoitoa voidaan jatkaa annoksella 100 mg kahdesti päivässä.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Erityinen annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäille (≥ 65 -vuotiaille) potilaille (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievästi, kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyttä munuaisten toimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen aloitettaessa Zydelig-hoitoa lievästi tai kohtalaisesti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavilla potilailla, mutta haittavaikutusten tarkempi seuranta on suositeltavaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Vaikeasti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavien potilaiden annossuositusten laatimiseksi ei ole riittävästi tietoa. Siksi on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta annettaessa Zydelig-valmistetta tälle potilasryhmälle, ja haittavaikutusten tarkempi seuranta on suositeltavaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Zydelig-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Zydelig otetaan suun kautta. Potilaita on neuvottava nielemään tabletit kokonaisina. Kalvopäällysteistä tablettia ei saa pureskella tai murskata. Kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vakavat infektiot

Zydelig-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla todetaan viitteitä aktiivisesta systeemisestä bakteeri-, sieni- tai virusinfektiosta.

Idelalisibia käytettäessä on esiintynyt vakavia ja kuolemaan johtaneita infektiota, mukaan lukien opportunistisia infektiota, kuten *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumetta (PJP) ja sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamaa infektiota. Sen vuoksi kaikille potilaille on annettava PJP:n estohoitoa koko idelalisibihoidon ajan ja 2–6 kuukauden ajan hoidon keskeyttämisen jälkeen. Hoidonjälkeisen estohoidon kesto on määritettävä kliinisen harkinnan pohjalta, ja määräyksessä voidaan ottaa huomioon potilaan riskitekijät, kuten samanaikainen kortikosteroidihoito tai pitkittynyt neutropenia (ks. kohta 4.8).

Potilaita on tarkkailtava hengitystieoireiden ja -löydösten varalta koko hoidon ajan. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan viipymättä uusista hengitystieoireista.

Jos potilaan CMV-serologia idelalisibihoidon aloitettaessa on positiivinen tai on olemassa muuta näyttöä siitä, että potilaalla on aiemmin ollut CMV-infektio, suositellaan potilaan seuranta säännöllisin kliinisin tutkimuksin ja laboratoriotutkimuksin CMV-infektion varalta. Potilaita, joilla todetaan CMV-viremia ilman kliinisiä merkkejä CMV-infektiosta, on tarkkailtava huolellisesti. Jos potilaalla todetaan näyttöä CMV-viremiasta ja kliinisiä merkkejä CMV-infektiosta, idelalisibihoidon keskeyttämistä infektion paranemiseen saakka on harkittava. Jos idelalisibihoidon jatkamisen hyötyjä pidetään riskejä suurempina, ennakoivan CMV-hoidon antamista on harkittava.

Progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) tapauksia on raportoitu idelalisibin käytön jälkeen, kun sitä ennen tai samanaikaisesti on annettu immunosuppressiivisia hoitoja, joihin on liittynyt PML:ään. Lääkärien on otettava huomioon PML:n mahdollisuus erotusdiagnoosissa potilailla, joilla on uusia tai pahenevia neurologisia, kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä oireita tai merkkejä. Jos epäillään PML:ää, asianmukaiset diagnostiset tutkimukset on aloitettava ja hoito keskeytettävä, kunnes PML on suljettu pois. Jos on olemassa vähäinenkin epäily PML:stä, on harkittava lähetettävä neurologille sekä asianmukaisia PML:n diagnostisia toimenpiteitä, kuten magneettikuvausta mielellään varjoaineella, JC-viruksen DNA-määrittystä aivo-selkäydinnesteestä ja neurologisten tutkimusten toistamista.

Neutropenia

Hoidon aikana ilmaantuvaa asteen 3 tai 4 neutropeniaa, mukaan lukien kuumeista neutropeniaa, on esiintynyt idelalisibilla hoidetuilla potilailla. Verisolujen määrä on tutkittava kaikilta potilailta vähintään 2 viikon välein idelalisibihoidon ensimmäisten 6 kuukauden ajan ja vähintään viikoittain niiltä potilailta, joiden ANC on alle 1 000/mm³ (ks. kohta 4.2).

Maksatoksisuus

Idelalisibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu ALAT- ja ASAT-arvojen asteen 3 ja 4 nousuja (> 5 x ULN). Hepatosellulaarisia vaurioita, mukaan lukien maksan vajaatoiminta, on myös ilmoitettu. Maksan transaminaasien lisääntymistä havaittiin yleensä ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana, ja transaminaasiarvot palautuivat normaaleiksi, kun annoksen antaminen keskeytettiin (ks. kohta 4.2). 26 %:lla potilaista, joiden idealisibihoitoa jatkettiin pienemmällä annoksella, ALAT/ASAT-arvot kohosivat uudelleen. Zydelig-hoito on keskeytettävä, jos ALAT/ASAT-arvot kohoavat asteelle 3 tai 4, ja maksan toimintaa on tarkkailtava. Hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella, kun arvot ovat palanneet asteelle 1 tai alemmas (ALAT/ASAT ≤ 3 x ULN).

ALAT-, ASAT- ja kokonaisbilirubiiniarvoja on tarkkailtava kaikilla potilailla 2 viikon välein ensimmäisten 3 hoitokuukauden ajan ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Jos ALAT- ja/tai ASAT-arvoissa havaitaan asteen 2 tai suurempia nousuja, potilaiden ASAT-, ALAT- ja kokonaisbilirubiiniarvot on tutkittava viikoittain, kunnes arvot palautuvat asteelle 1 tai alemmas.

Ripuli/koliitti

Vaikeita lääkkeeseen liittyneitä koliittitapauksia ilmeni suhteellisen myöhään (kuukausia) hoidon aloittamisen jälkeen, toisinaan oireet pahenivat nopeasti, mutta ne korjautuivat muutaman viikon sisällä annoksen antamisen keskeyttämisestä ja oireenmukaisella lisähoidolla (esim. tulehduslääkkeet, kuten enteerinen budesonidi).

Tulehduksellista suolistosairautta sairastaneiden potilaiden hoidosta on hyvin vähän kokemuksia.

Pneumoniitti ja organisoituvat keuhkokuumeet

Idelalisibia käytettäessä on ilmoitettu pneumoniitti- ja organisoituvan keuhkokuumeen tapauksia (joista osa on johtanut kuolemaan). Jos potilaalla todetaan vakava keuhkoihin kohdistuva haittavaikutus, idelalisibihoito on keskeytettävä ja potilas tutkittava haittavaikutuksen etiologian selvittämiseksi. Jos potilaalla todetaan joko keskivaikea tai vaikea oireinen pneumoniitti tai organisoituvat keuhkokuumeet, asianmukainen hoito on aloitettava ja idelalisibin käyttö on lopetettava pysyvästi.

Vakavat ihoreaktiot

Idelalisibin käytön yhteydessä on ilmennyt Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä sekä yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Kuolemaan johtaneita Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin tapauksia on ilmoitettu, kun idelalisibia annettiin samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka on liitetty näihin oireyhtymiin. Idelalisibin antaminen on keskeytettävä, jos potilaalla epäillään Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä tai yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää, ja potilas on tutkittava ja hoidettava sen mukaisesti. Jos diagnoosiksi varmistuu Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, idelalisibihoito on lopetettava pysyvästi.

CYP3A:n induktorit

Altistus idelalisibille saattaa vähentyä, kun sitä annetaan yhdessä CYP3A:n induktorien, kuten rifampisiinin, fenytoiinin, mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) tai karbamatsepiinin, kanssa. Koska idelalisibin plasmapitoisuuden pieneneminen voi johtaa tehon vähenemiseen, Zydelig-valmisteen antamista yhdessä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n induktorien kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

CYP3A:n substraatit

Idelalisibin pääasiallinen metaboliitti GS-563117 on voimakas CYP3A4:n estäjä. Sen vuoksi idelalisibi saattaa aiheuttaa yhteisvaikutuksia CYP3A:n metaboloimien lääkevalmisteiden kanssa, mikä saattaa johtaa muun lääkevalmisteen kohonneeseen pitoisuuteen seerumissa (ks. kohta 4.5). Kun idelalisibia annetaan yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, ohjeet samanaikaisesta annostelusta CYP3A4:n estäjien kanssa on tarkastettava muiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoista. Idelalisibin käyttöä samanaikaisesti CYP3A:n substraattien kanssa, jotka aiheuttavat vakavia ja/tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia (esim. alfutsosiini, amiodaroni, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, ergotamiini, dihydroergotamiini, ketiapiini, lovastatiini, simvastatiini, sildenafili, midatsolaami, triatsolaami), on vältettävä, ja jos mahdollista, on käytettävä muita lääkevalmisteita, jotka ovat vähemmän herkkiä CYP3A4:n estolle.

Heikentynyt maksan toiminta

Haittavaikutusten tarkempi seuranta on suositeltavaa heikentynyttä maksan toimintaa sairastavilla potilailla, sillä altistumisen odotetaan kasvavan tässä potilasryhmässä, erityisesti vaikeasti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavien potilaiden kohdalla. Idelalisibin klinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan vaikeasti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavia potilaita. On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta annettaessa Zydelig-valmistetta tälle potilasryhmälle.

Krooninen hepatiitti

Idelalisibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on krooninen aktiivinen hepatiitti, mukaan lukien virushepatiitti. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Zydelig-valmistetta potilaille, joilla on aktiivinen hepatiitti.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä idelalisibihoidon aikana ja 1 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6). Hormoniehkäisyvalmisteita käyttävien naisten tulisi käyttää mekaanista ehkäisyä lisäehkäisyinä, sillä tällä hetkellä ei tiedetä, heikentääkö idelalisibi hormoniehkäisyvalmisteiden tehoa.

Apuaineet

Zydelig sisältää paraoranssi-atsoväriä (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Idelalisibi metaboloituu pääasiassa aldehydioksidaasin vaikutuksesta ja pienemmässä määrin CYP3A:n ja glukuronidaation (UGT1A4) kautta. Sen pääasiallinen metaboliitti on GS-563117, joka ei ole farmakologisesti aktiivinen. Idelalisibi ja GS-563117 ovat P-pg- ja BCRP-substraatteja.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus idelalisibin farmakokinetiikkaan

CYP3A:n induktorit

Eräissä kliinisissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa todettiin, että idelalisibin 150 mg:n kerta-annoksen antaminen yhdessä rifampisiinin kanssa (voimakas CYP3A:n induktori) pienensi idelalisibin AUC_{inf}-arvoa ~75 %. Zydelig-valmisteen antamista yhdessä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n induktorien, kuten rifampisiinin, fenytoiinin, mäkikuisman tai karbamatsepiinin kanssa tulee välttää, koska se voi johtaa tehon vähenemiseen (ks. kohta 4.4).

CYP3A:n/P-gp:n estäjät

Eräissä kliinisissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa todettiin, että annettaessa idelalisibin 400 mg:n kerta-annos yhdessä 400 mg kerran päivässä annosteltavan ketokonatsolin (voimakas CYP3A:n, P-gp:n ja BCRP:n estäjä) kanssa suurensi idelalisibin C_{max}-arvoa 26 % ja AUC_{inf}-arvoa 79 %. Idelalisibin aloitusannoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena, kun sitä annetaan samanaikaisesti CYP3A:n/P-gp:n estäjien kanssa, mutta haittavaikutusten tarkempi seuranta on suositeltavaa.

Idelalisibin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

CYP3A:n substraattit

Idelalisibin pääasiallinen metaboliitti GS-563117 on voimakas CYP3A:n estäjä. Eräässä kliinisessä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että idelalisibin antaminen yhdessä midatsolaamin (herkkä CYP3A:n substraatti) kanssa suurensi midatsolaamin C_{max} -arvoa ~140 % ja AUC_{inf} -arvoa ~440 % johtuen siitä, että GS-563117 inhiboi CYP3A:ta. Idelalisibin antaminen yhdessä CYP3A:n substraattien kanssa voi lisätä niiden systeemisiä altistuksia sekä lisätä tai pidentää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia. *In vitro* CYP3A4:n esto oli pysyvä, ja normaaliin entsyymien toimintaan palautumisen arvioidaan sen vuoksi kestävän useita päiviä idelalisibin annon lopettamisen jälkeen.

Mahdolliset yhteisvaikutukset idelalisibin ja sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A:n substraatteja, on luetteloitu taulukossa 1 (lisääntyminen on merkitty “↑”:lla). Tämä luettelo ei ole täydellinen, ja se on tarkoitettu ainoastaan ohjeistukseksi. Yleisesti ohjeet samanaikaisesta annostelusta CYP3A4:n estäjien kanssa on tarkastettava muiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoista (ks. kohta 4.4).

Taulukko 1: Yhteisvaikutukset idelalisibin ja muiden CYP3A4 substraateiksi luokiteltavien lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmiste	Idelalisibin odotettu vaikutus lääkkeen tasoon	Kliininen suositus samanaikaisessa käytössä idelalisibin kanssa
ADRENERGISIA ALFA-1-RESEPTOREITA SALPAAVAT LÄÄKEAINEET		
Alfutsosiini	↑ seerumipitoisuudet	Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti alfutsosiinin kanssa.
KIPULÄÄKKEET		
Fentanyyli, alfentaniili, metadoni, buprenorfiini/naloksoni	↑ seerumipitoisuudet	Haittavaikutusten (esim. hengityslama, sedaatio) tarkka seuranta on suositeltavaa.
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Amiodaroni, kinidiini	↑ seerumipitoisuudet	Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti amiodaronin tai kinidiinin kanssa.
Bepридиili, disopyramidi, lidokaiini	↑ seerumipitoisuudet	Kliininen seuranta on suositeltavaa.
SYÖPÄLÄÄKKEET		
Tyrosiinikinaasin estäjät kuten dasatinibi ja nilotinibi, myös vinkristiini ja vinblastiini	↑ seerumipitoisuudet	Näiden syöpälääkkeiden toleranssin tarkka seuranta on suositeltavaa.
ANTIKOAGULANTIT		
Varfariini	↑ seerumipitoisuudet	Kansainvälisen vakioidun suhdeluvun (INR, <i>international normalised ratio</i>) seuranta on suositeltavaa samanaikaisessa annossa sekä idelalisibihoidon päättymisen yhteydessä.
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini	↑ seerumipitoisuudet	Epilepsialääkkeen lääketasoja on seurattava.

Lääkevalmiste	Idelalisibin odotettu vaikutus lääkkeen tasoon	Kliininen suositus samanaikaisessa käytössä idelalisibin kanssa
MASENNUSLÄÄKKEET		
Tratsodoni	↑ seerumipitoisuudet	Masennuslääkkeen annoksen huolellinen säätäminen ja masennuslääkkeen vasteen seuranta on suositeltavaa.
KIHTILÄÄKKEET		
Kolkisiini	↑ seerumipitoisuudet	Kolkisiiniannoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen. Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti kolkisiinin kanssa potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta.
VERENPAINELÄÄKKEET		
Amlodipiini, diltiatseemi, felodipiini, nifedipiini, nikardipiini	↑ seerumipitoisuudet	Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten kliininen seuranta on suositeltavaa.
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Sienilääkkeet		
Ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli	↑ seerumipitoisuudet	Kliininen seuranta on suositeltavaa.
Mykobakteerilääkkeet		
Rifabutiini	↑ seerumipitoisuudet	Rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten ml. neutropenian ja uveiitin tarkempi seuranta on suositeltavaa.
HCV-proteaasin estäjät		
Bosepreviiri, telapreviiri	↑ seerumipitoisuudet	Kliininen seuranta on suositeltavaa.
Makrolidiantibiootit		
Klaritromysiini, telitromysiini	↑ seerumipitoisuudet	Klaritromysiinin annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta tai lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] 60-90 ml/min). Kliinistä seuranta suositellaan potilailla, joilla CrCl < 90 ml/min. Potilailla, joiden CrCl < 60 ml/min, suositellaan vaihtoehtoisten bakteerilääkkeiden harkitsemista. Telitromysiinin osalta suositellaan kliinistä seuranta.
PSYKOOSILÄÄKKEET/NEUROLEPTIT		
Ketiapiini, pimotsidi	↑ seerumipitoisuudet	Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti ketiapiinin tai pimotsidin kanssa. Vaihtoehtoisia lääkevalmisteita, kuten olantsapiinia, voidaan harkita.
ENDOTELIINIRESEPTORIN ANTAGONISTIT		
Bosentaani	↑ seerumipitoisuudet	Varovaisuutta on noudatettava ja potilaita on seurattava bosentaaniin liittyvän toksisuuden varalta.

Lääkevalmiste	Idelalisibin odotettu vaikutus lääkkeen tasoon	Kliininen suositus samanaikaisessa käytössä idelalisibin kanssa
TORAJYVÄALKALOIDIT		
Ergotamiini, dihydroergotamiini	↑ seerumipitoisuudet	Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti ergotamiinin tai dihydroergotamiinin kanssa.
RUOANSULATUSKANAVAN MOTILITEETTIIN VAIKUTTAVAT LÄÄKKEET		
Sisapridi	↑ seerumipitoisuudet	Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti sisapridin kanssa.
GLUKOKORTIKOIDIT		
Inhaloitavat/nasaalit kortikosteroidit: Budesonidi, flutikasoni	↑ seerumipitoisuudet	Kliininen seuranta on suositeltavaa.
Suun kautta otettava budesonidi	↑ seerumipitoisuudet	Kliininen seuranta on suositeltavaa kortikosteroidisten vaikutusten merkkien/oireiden lisääntymisen varalta.
HMG Co-A -REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Lovastatiini, simvastatiini	↑ seerumipitoisuudet	Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa.
Atorvastatiini	↑ seerumipitoisuudet	Kliininen seuranta on suositeltavaa ja pienempää atorvastatiinin aloitusannosta voidaan harkita. Vaihtoehtoisesti voidaan harkita siirtymistä pravastatiiniin, rosuvastatiiniin tai pitavastatiiniin.
IMMUNOSUPPRESSANTIT		
Siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi	↑ seerumipitoisuudet	Terapeuttinen seuranta on suositeltavaa.
INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT		
Salmeteroli	↑ seerumipitoisuudet	Salmeterolin ja idelalisibin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa. Yhdistelmä voi johtaa salmeteroliin liittyvien kardiovaskulaaristen haittavaikutusten riskin lisääntymiseen, ml. QT-ajan pidentyminen, palpitaatiot ja sinustakykardia.

Lääkevalmiste	Idelalisibin odotettu vaikutus lääkkeen tasoon	Kliininen suositus samanaikaisessa käytössä idelalisibin kanssa
FOSFODIESTERAASIN ESTÄJÄT		
Sildenafil	↑ seerumipitoisuudet	Keuhkoverenpainetaudissa: Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti sildenafilin kanssa.
Tadalafiili	↑ seerumipitoisuudet	Varovaisuutta on noudettava, ml. annoksen pienentämisen harkitseminen, kun tadalafiilia annetaan samanaikaisesti idelalisibin kanssa.
Sildenafil, tadalafiili	↑ seerumipitoisuudet	Erektiohäiriöissä: Erityistä varovaisuutta on noudatettava ja annoksen pienentämistä voidaan harkita määrättäessä sildenafilia ja tadalafiilia idelalisibin kanssa, ml. haittavaikutusten tarkempi seuranta.
SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET		
Midatsolaami (suun kautta otettava), triatsolaami	↑ seerumipitoisuudet	Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti midatsolaamin (suun kautta otettavan) tai triatsolaamin kanssa.
Buspironi, kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami, tsolpideemi	↑ seerumipitoisuudet	Sedatiivin/unilääkkeen pitoisuuden seuranta on suositeltavaa ja annoksen pienentämistä voidaan harkita.

CYP2C8:n substraattit

In vitro idelalisibi sekä esti että indusoi CYP2C8:aa, mutta ei tiedetä, vastaako tämä *in vivo* -vaikutusta CYP2C8:n substraatteihin. Varovaisuutta on noudatettava, jos Zydelig-valmistetta käytetään yhdessä kapean terapeuttisen indeksin omaavien lääkkeiden kanssa, jotka ovat CYP2C8:n substraatteja (paklitakseli).

Indusoitavien entsyymien substraattit (esim. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ja UGT)

In vitro, idelalisibi oli useiden entsyymien indusoija. Siksi pienemmän altistuksen ja siten alentuneen tehon riskiä indusoitavien entsyymien kuten CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ja UGT substraattien osalta ei voida poissulkea. Varovaisuutta on noudatettava, jos Zydelig-valmistetta käytetään yhdessä kapean terapeuttisen indeksin omaavien lääkkeiden kanssa, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja (varfariini, fenytoiini, S-mefenytoiini).

BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ja P-gp:n substraattit

Yhteiskäytössä rosuvastatiinin tai digoksiinin kanssa idelalisibi 150 mg kahdesti päivässä terveille henkilöille jatkuvasti annosteltuna ei muuttanut merkittävästi rosuvastatiinin (AUC 90 % CI: 87, 121) tai digoksiinin (AUC 90 % CI: 98, 111) altistuksia, mikä viittaa siihen, että idelalisibi ei estä BCRP:tä, OATP1B1/1B3:a tai systeemistä P-gp:tä kliinisesti merkittäväällä tavalla. P-gp:n eston riskiä mahasuolikanavassa, mikä voisi johtaa suoliston P-gp:n estolle herkkien substraattien kuten dabigatranieteksiläatin pitoisuuden kasvuun, ei voida poissulkea.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Eläintutkimusten tulosten perusteella idelalisibi saattaa vahingoittaa sikiötä. Naisten on vältettävä raskaaksituloa Zydelig-hoidon aikana ja 1 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Tämän vuoksi naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä Zydelig-hoidon aikana ja 1 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Tällä hetkellä ei tiedetä, heikentääkö idelalisibi hormoniehkäisyvalmisteiden tehoa, minkä vuoksi hormoniehkäisyvalmisteita käyttävien naisten tulisi käyttää mekaanista ehkäisyä lisäehkäisyinä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja idelalisibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Zydelig-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö idelalisibi ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Imetys on lopetettava Zydelig-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Idelalisibin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ihmisellä ei ole tietoa. Eläinkokeissa on havaittu, että idelalisibilla saattaa olla haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ja sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Zydelig-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusten arviointi perustuu kahteen faasin 3 tutkimukseen (tutkimukset 312-0116 ja 312-0119) ja kuuteen faasin 1 ja 2 tutkimukseen. Tutkimus 312-0116 oli satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, jossa 110 aiemmin hoidettua KLL:aa sairastavaa koehenkilöä sai idelalisibia + rituksimabia. Tästä tutkimuksesta 86 koehenkilöä, jotka oli satunnaistettu saamaan lumelääkettä + rituksimabia, osallistui lisäksi jatkotutkimukseen (tutkimus 312-0117), jossa he saivat idelalisibia monoterapiana. Tutkimus 312-0119 oli satunnaistettu, kontrolloitu, avoin tutkimus, jossa 173 aiemmin hoidettua KLL:aa sairastavaa koehenkilöä sai idelalisibia + ofatumumabia. Faasin 1 ja 2 tutkimuksissa arvioitiin idelalisibin turvallisuutta yhteensä 536 koehenkilöllä, joilla oli hematologisia maligniteetteja, sisältäen 400 koehenkilöä, jotka saivat idelalisibia (mikä tahansa annos) monoterapiana ja 136 koehenkilöä, jotka saivat idelalisibia yhdessä CD20:n monoklonaalisen vasta-aineen (rituksimabin tai ofatumumabin) kanssa.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 on esitetty ne lääkkeiden haittavaikutukset, joita on ilmoitettu käytettäessä idelalisibia yksin tai yhdessä CD20:n monoklonaalisten vasta-aineiden (rituksimabin tai ofatumumabin) kanssa. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmien ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2: Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut lääkkeiden haittavaikutukset koehenkilöillä, joilla oli hematologisia maligniteetteja ja jotka saivat idelalisibia, ja markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

Haittavaikutukset	Kaikki asteet	Aste ≥ 3
<i>Infektiot</i>		
Infektiot (mukaan lukien <i>Pneumocystis jirovecii</i> -keuhkokuume ja CMV-infektio)*	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Veri ja imukudos</i>		
Neutropenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Lymfosytoosi**	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		
Pneumoniitti	Yleinen	Yleinen
Organisoituva keuhkokuume****	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Ripuli/koliitti	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Maksa ja sappi</i>		
Transaminaasin nousu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hepatosellulaarinen vaurio	Yleinen	Yleinen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		
Ihottuma***	Hyvin yleinen	Yleinen
Stevens-Johnsonin oireyhtymä/ toksinen epidermaalinen nekrolyysi****	Harvinainen	Harvinainen
Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)****	Tuntematon	Tuntematon
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Kuume	Hyvin yleinen	Yleinen
<i>Tutkimukset</i>		
Triglyseridien nousu	Hyvin yleinen	Yleinen

* Sisältää sekä opportunistiset infektiot että bakteeri- ja virusinfektiot, kuten keuhkokuumeen, bronkiitin ja sepsiksen.

** Idelalisibin aiheuttamaa lymfosytoosia ei pidä tulkita taudin etenemiseksi, jos muita kliinisiä löydöksiä ei ole (ks. kohta 5.1).

*** Sisältää suositellut termit yleistynyt kesivä ihottuma, lääkeaineihottuma, ihottuma, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, täpläinen ihottuma, täpläinen ja näppyläinen ihottuma, näppyläinen ihottuma, kutiseva ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, rakkulainen ihottuma, näppylät, koholäiskät ja hilseilevä ihottuma.

**** Havaittu markkinoille tulon jälkeen saatujen tietojen perusteella.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot (ks. kohta 4.4)

Idelalisibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että kaikkien infektioiden, myös 3. ja 4. asteen infektioiden, esiintymistiheys oli idelalisibihoitoryhmissä suurempi kuin vertailuryhmissä. Yleisimpiä olivat hengityselinten infektiot ja septiset tapahtumat. Useissa tapauksissa patogeneenia ei tunnistettu; tunnistettujen patogeenien joukossa oli kuitenkin sekä tavanomaisia että opportunistisia patogeeneja, mukaan lukien *Pneumocystis jirovecii* ja CMV. Lähes kaikki PJP-infektiot, joihin sisältyi myös kuolemaan johtaneita tapauksia, ilmenivät potilailla, jotka eivät olleet saaneet PJP-estohoitoa. PJP-tapauksia on esiintynyt idelalisibihoiton lopettamisen jälkeen.

Ihottuma

Ihottuma oli tavallisesti lievää tai kohtalaista ja johti hoidon keskeyttämiseen 2,1 %:lla koehenkilöistä. Tutkimuksissa 312-0116/0117 ja 312-0119 ihottumaa (ilmoitettu termein yleistynyt kesivä ihottuma, lääkeaineihottuma, ihottuma, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, täpläinen ihottuma, täpläinen

ja näppyläinen ihottuma, näppyläinen ihottuma, kutiseva ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, rakkulainen ihottuma, näppylät sekä koholäiskät) esiintyi 31,1 %:lla idelalisibia + CD20:n monoklonaalista vasta-ainetta (rituksimabia tai ofatumumabia) saaneista koehenkilöistä ja 8,2 %:lla pelkkää CD20:n monoklonaalista vasta-ainetta (rituksimabia tai ofatumumabia) saaneista koehenkilöistä. Näistä 5,7 %:lla idelalisibia + CD20:n monoklonaalista vasta-ainetta (rituksimabia tai ofatumumabia) saaneista ja 1,5 %:lla pelkkää CD20:n monoklonaalista vasta-ainetta (rituksimabia tai ofatumumabia) saaneista oli asteen 3 ihottuma. Yhdelläkään potilaalla ei ollut asteen 4 haittavaikutusta. Ihottuma hävisi tavallisesti, kun sitä hoidettiin (esim. paikallisilla ja/tai suun kautta otettavilla steroideilla, difenhydramiinilla) ja kun annoksen antaminen keskeytettiin vakavissa tapauksissa (ks. kohta 5.3, fototoksisuus).

Vakavat ihoreaktiot (ks. kohta 4.4)

Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä sekä yleisireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) on ilmennyt, kun idelalisibia on annettu samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka on liitetty näihin oireyhtymiin (bendamustiini, rituksimabi, allopurinoli ja amoksisilliini sekä sulfametoksatsoli/trimetopriimi). Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä ilmeni yhden kuukauden sisällä lääkeyhdistelmän antamisesta. Kuolemaan johtaneita tapauksia on ilmennyt.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava myrkytysoireiden varalta (ks. kohta 4.8). Zydelig-valmisteen yliannostusta tulee hoitaa oireenmukaisesti, mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: **L01EM01**

Vaikutusmekanismi

Idelalisibi inhiboi fosfatidyli-inositoli-3-kinaasia p110 δ (PI3K δ), joka on hyperaktiivinen B-solumaligniteeteissa ja on tärkeä useille sellaisille signaalien välitysreiteille, jotka edistävät malignien solujen proliferaatiota, elonjäämistä, kotiutumista ja retentiota imukudoksissa ja luuytimessä. Idelalisibi estää selektiivisesti adenosini-5'-trifosfaatin (ATP) sitoutumista katalyyttiseen domeeniin PI3K δ , minkä seurauksena keskeisen lipidirakenteisen toisiolehtin, fosfatidyli-inositolin fosforylaatio estyy ja Akt:n (proteiinikinaasi B) fosforylaatio estyy.

Idelalisibi indusoi apoptoosia ja estää proliferaatiota maligneista B-soluista peräisin olevissa solulinjoissa ja ensisijaisissa kasvainsoluissa. CXCL12- ja CXCL13-kemokiinien indusoimaa, vastaavien kemokiinireseptorien CXCR4 ja CXCR5 signaalinvälitystä inhiboimalla idelalisibi inhiboi malignien B-solujen kotiutumista ja retentiota kasvaimen mikroympäristössä, mukaan lukien imukudokset ja luuydin.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole löydetty mekanismiin liittyviä selityksiä resistenssin kehittymiselle idelalisibihoitoa kohtaan. Lisätutkimuksia tästä aiheesta ei ole suunnitteilla nykyisissä B-solumaligniteettia koskevissa tutkimuksissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Elektrokardiografia

Idelalisibin (150 mg ja 400 mg) vaikutusta QT/QTc-aikaan arvioitiin lumelääke- ja aktiivikontrolloidussa (moksifloksasiini 400 mg) eräässä vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 40 terveellä henkilöllä. Käytettäessä annosta, joka oli 2,7-kertainen suurimpaan suositeltuun annokseen nähden, idelalisibi ei pidentänyt QT/QTc-aikaa (ts. < 10 ms).

Lymfocytoosi

Idelalisibihoitoa aloitettaessa on havaittu tilapäistä lymfosyyttimäärien suurenemista ($\geq 50\%$ enemmän kuin lähtötilanteessa ja absoluuttinen lymfosyyttimäärä yli 5 000/ μl). Tätä ilmenee noin kahdella kolmasosalla KLL-potilaista, jotka saavat idelalisibimonoterapiaa ja neljäsosalla KLL-potilaista, jotka saavat idelalisibiyhdistelmähoitoa. Yksittäisiä lymfocytoositapauksia ilmenee tavallisesti kahden ensimmäisen idelalisibihoitoviikon aikana, ja niihin liittyy usein lymfadenopatian heikkeneminen. Tämä havaittu lymfocytoosi on farmakodynaaminen vaikutus, jota ei pidä tulkita taudin etenemiseksi, jos muita kliinisiä löydöksiä ei ole.

Kliininen teho kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa

Idelalisibi yhdistelmänä rituksimabin kanssa

Tutkimus 312-0116 oli faasin 3 satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, johon osallistui 220 aiemmin hoidettua KLL:aa sairastavaa, hoitoa tarvitsevaa koehenkilöä, joille sytotoksisen kemoterapian ei arvioitu sopivan. Koehenkilöt satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan 8 jaksoa rituksimabia (ensimmäinen jakso annoksella 375 mg/m² kehon pinta-alasta, seuraavat jaksot annoksella 500 mg/m² kehon pinta-alasta) joko kahdesti päivässä suun kautta otettavan lumelääkkeen tai kahdesti päivässä otettavan 150 mg idelalisibin kanssa taudin etenemiseen tai kestäättömien toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti.

Mediaani-ikä oli 71 vuotta (vaihteluväli: 47-92). Koehenkilöistä 78,2 % oli yli 65-vuotiaita; 65,5 % oli miespuolisia ja 90,0 % oli valkoihoisia; 64,1 %:lla oli Rai-aste III tai IV ja 55,9 %:lla oli Binet'n aste C. Useimmilla koehenkilöillä oli sytogeneettisiä huonon ennusteen tekijöitä: 43,2 %:lla oli kromosomaalinen 17p-deleetio ja/tai kasvainproteiini 53:n (TP53) mutaatio ja 83,6 %:lla immunoglobuliinin raskaan ketjun muuttuvan alueen (IGHV) mutatoitumattomia geenejä. Mediaaniaika KLL-diagnoosista satunnaistamiseen oli 8,5 vuotta. Koehenkilöiden CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) -pistemäärän mediaani oli 8. Aikaisempien hoitojen mediaanilukumäärä oli 3,0. Lähes kaikki (95,9 %) koehenkilöt olivat saaneet aikaisemmin CD20:n monoklonaalisia vasta-aineita. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaoloaika (PFS, *progression free survival*). Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukoissa 3 ja 4. Etenemisvapaan elossaoloajan Kaplan-Meierin käyrä on esitetty kuvassa 1.

Rituksimabiin + lumelääkkeeseen verrattuna idelalisibi + rituksimabi -hoito johti tilastollisesti merkitsevään ja kliinisesti merkittävään fyysisen, sosiaalisen ja toiminnallisen hyvinvoinnin paranemiseen, *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia* (FACT-LEU) -kyselylomakkeen leukemiaspesifien muuttujien paranemiseen sekä tilastollisesti merkitsevään ja kliinisesti merkittävään ahdistuneisuuden, masennuksen ja tavallisten toimintojen paranemiseen mitattuna EQ-5D (*EuroQoL Five-Dimensions*) -kyselylomakkeella.

Taulukko 3: Tehoa koskevat tulokset tutkimuksesta 312-0116

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

CI: luottamusväli; R: rituksimabi; n: reagoivien koehenkilöiden lukumäärä; N: koehenkilöiden lukumäärä ryhmää kohti; NR: ei saavutettu (*not reached*). PFS:n, kokonaishoitovasteen (ORR, *overall response rate*) ja imusolmukkeiden hoitovasteen (LNR, *lymph node response rate*) analyysit perustuivat riippumattoman arviointiryhmän (IRC, *independent review committee*) suorittamaan arviointiin.

* ORR on määritelty niiden koehenkilöiden osuudeksi, jotka saavuttivat vuoden 2013 NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) -vastekriteerien ja Cheson (2012) mukaisen täydellisen vasteen (CR, *complete response*) tai osittaisen vasteen (PR, *partial response*).

** LNR määriteltiin niiden koehenkilöiden osuudeksi, jotka saavuttivat ≥ 50 % laskun indeksivaurioiden suurimpien kohtisuorien halkaisijoiden tulojen summassa. Tähän analyysiin sisällytettiin vain ne koehenkilöt, joilla oli sekä lähtötason arviointi että ≥ 1 arvioitavissa olevia lähtötason jälkeisiä arviointeja.

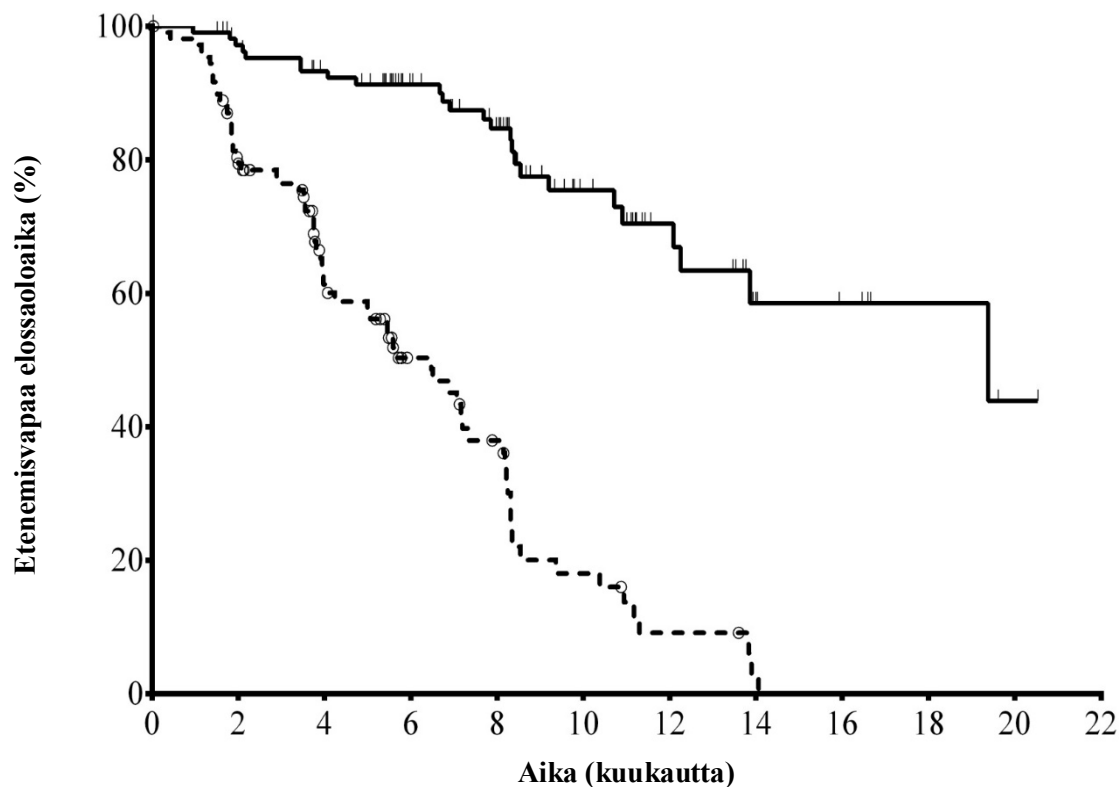
[^] Kokonaiselinaika-analyysi (OS, *overall survival*) sisältää tiedot koehenkilöistä, jotka saivat lumelääkettä + R tutkimuksessa 312-0116 ja sen jälkeen idelalisibia jatkotutkimuksessa, perustuen hoitoaikaan mukaiseen analyysiin (ITT).

Taulukko 4: Yhteenveto PFS:stä ja vasteista ennalta määritetyissä alaryhmissä tutkimuksesta 312-0116

	Idelalisibi + R N = 46	Lumelääke + R N = 49
17p-deleetio/TP53-mutaatio		
PFS:n mediaani (kk) (95 % CI)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95 % CI)	84,8 % (71,1; 93,7)	12,2 % (4,6; 24,8)
Mutatoitumaton IGHV	N = 91	N = 93
PFS:n mediaani (kk) (95 % CI)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95 % CI)	82,4 % (73,0; 89,6)	15,1 % (8,5; 24,0)
Ikä ≥ 65 vuotta	N = 89	N = 83
PFS:n mediaani (kk) (95 % CI)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95 % CI)	84,3 % (75,0; 91,1)	16,9 % (9,5; 26,7)

CI: luottamusväli; R: rituksimabi; N: koehenkilöiden lukumäärä ryhmää kohti; NR: ei saavutettu (*not reached*)

Kuva 1: Etenemisvapaata elossaoloaika koskeva Kaplan-Meierin käyrä tutkimuksesta 312-0116 (hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasryhmä)



Riskiryhmään kuuluvien N (tapahtumat)

Idelalisibi + 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)
Lumelääke + 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)

Yhtenäinen viiva: idelalisibi + R (N = 110), katkoviiva: lumelääke + R (N = 110)

R: rituksimabi; N: koehenkilöiden lukumäärä ryhmää kohti

PFS:n analyysi perustui riippumattoman arviointiryhmän (IRC) suorittamaan arviointiin. Lumelääke- + R-ryhmän koehenkilöiden osalta yhteenveto sisältää tiedot idelalisibin ensimmäiseen annosteluun asti jatkotutkimuksessa.

Tutkimukseen 101-08/99 osallistui 64 koehenkilöä, joilla oli aiemmin hoitamaton KLL, mukaan lukien 5 koehenkilöä, joilla oli pienilymfosyyttinen lymfooma (SLL). Koehenkilöt saivat 150 mg idelalisibia kahdesti päivässä ja rituksimabia 375 mg/m² kehon pinta-alasta viikottain 8 annoksen ajan. ORR oli 96,9 %, 12 koehenkilöä saavutti CR:n (18,8 %) ja 50 PR:n (78,1 %) mukaan lukien 3 CR:ta ja 6 PR:ta koehenkilöillä, joilla oli 17p-deleetio ja/tai *TP53*-mutaatio sekä 2 CR:ta ja 34 PR:ta koehenkilöillä, joilla oli mutatoitumaton *IGHV*. Vasteen mediaanikestoa ei ole saavutettu.

Idelalisibi yhdistelmänä ofatumumabin kanssa

Tutkimus 312-0119 oli faasin 3 satunnaistettu, avoin, rinnakkaisryhmillä toteutettu monikeskustutkimus. Tutkimukseen osallistui 261 aiemmin hoidettua KLL:aa sairastavaa koehenkilöä, joilla oli mitattavissa oleva lymfadenopatia, jotka tarvitsivat hoitoa, ja joiden KLL oli edennyt < 24 kuukauden kuluttua viimeisimmän aiemman hoidon lopettamisen jälkeen. Koehenkilöt satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan idelalisibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja 12 ofatumumabi-infuusiota 24 viikon ajan tai saamaan pelkästään 12 ofatumumabi-infuusiota 24 viikon ajan. Ensimmäinen ofatumumabi-infuusio annettiin 300 mg:n annoksena, jonka jälkeen jatkettiin 1 000 mg:n annoksella idelalisibi + ofatumumabi -ryhmässä ja 2 000 mg:n annoksella pelkän ofatumumabin ryhmässä. Annokset annettiin ensin viikon välein 7 annoksen ajan ja sitten 4 viikon välein 4 annoksen ajan. Idelalisibia annettiin taudin etenemiseen tai kestävästi toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti.

Mediaani-ikä oli 68 vuotta (vaihteluväli: 61-74). Koehenkilöistä 64,0 % oli yli 65-vuotiaita; 71,3 % oli miespuolisia ja 84,3 % oli valkoihoisia; 63,6 %:lla oli Rai-aste III tai IV ja 58,2 %:lla oli Binet'n aste C. Useimmilla koehenkilöillä oli sytogeneettisiä huonon ennusteen tekijöitä: 39,5 %:lla oli kromosomaalinen 17p-deleetio ja/tai kasvainproteiini 53:n (*TP53*) mutaatio ja 78,5 %:lla immunoglobuliinin raskaan ketjun muuttuvan alueen (*IGHV*) mutatoitumattomia geenejä. Mediaaniaika diagnoosista oli 7,7 vuotta. Koehenkilöiden CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) -pistemäärän mediaani oli 4. Aikaisempien hoitojen mediaanilukumäärä oli 3,0. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaoloaika (PFS, *progression free survival*). Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukoissa 5 ja 6. Etenemisvapaan elossaoloajan Kaplan-Meierin käyrä on esitetty kuvassa 2.

Taulukko 5: Tehoa koskevat tulokset tutkimuksesta 312-0119

	Idelalisibi + O N = 174	Ofatumumabi N = 87
PFS Mediaani (kk) (95 % CI)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)	0,27 (0,19; 0,39)	
P-arvo	< 0,0001	
ORR* n (%) (95 % CI)	131 (75,3%) (68,2; 81,5)	16 (18,4%) (10,9; 28,1)
Kerroinsuhde (95 % CI)	15,94 (7,8; 32,58)	
P-arvo	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95 % CI)	153/164 (93,3%) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4; 12,2)
Kerroinsuhde (95 % CI)	486,96 (97,91; 2 424,85)	
P-arvo	< 0,0001	
OS Mediaani (kk) (95 %CI)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,09; NR)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)	0,74 (0,44; 1,25)	
P-arvo	0,27	

CI: luottamusväli; O: ofatumumabi; n: reagoivien koehenkilöiden lukumäärä; N: koehenkilöiden lukumäärä ryhmää kohti; NR: ei saavutettu (*not reached*). PFS:n, kokonaishoitovasteen (ORR, *overall response rate*) ja imusolmukkeiden hoitovasteen (LNR, *lymph node response rate*) analyysit perustuivat riippumattoman arviointiryhmän (IRC, *independent review committee*) suorittamaan arviointiin.

* ORR on määritelty niiden koehenkilöiden osuudeksi, jotka saavuttivat täydellisen vasteen (CR, *complete response*) tai osittaisen vasteen (PR, *partial response*), joka säilyi vähintään 8 viikon ajan.

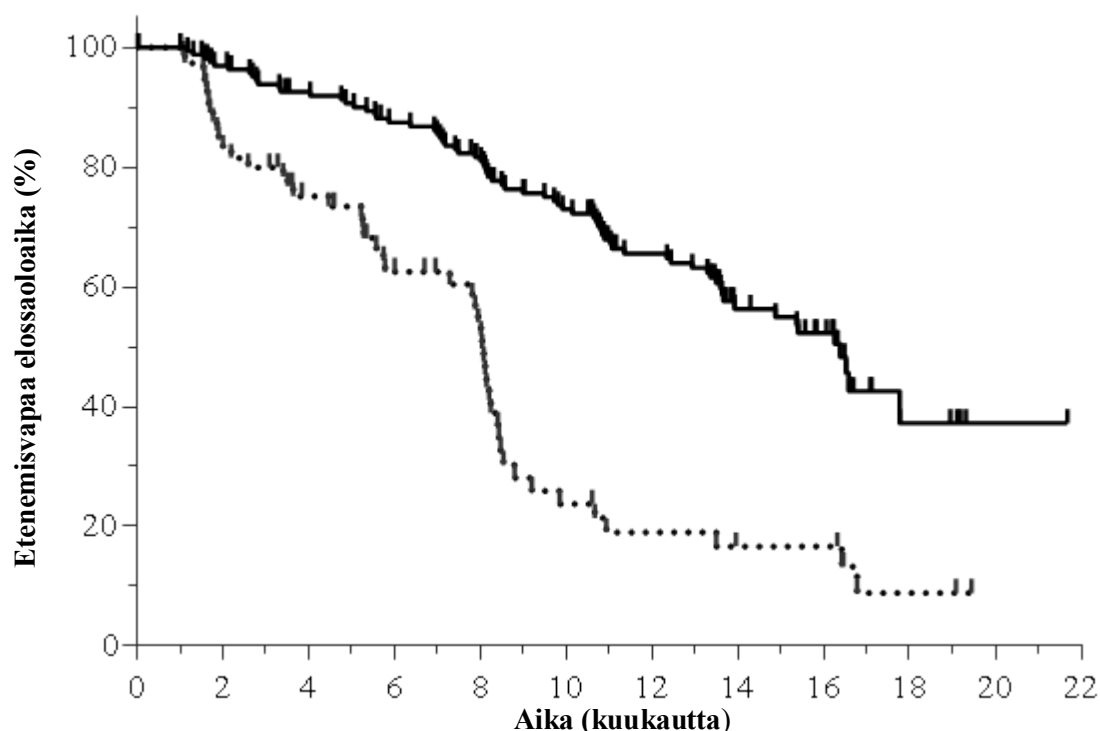
** LNR määriteltiin niiden koehenkilöiden osuudeksi, jotka saavuttivat ≥ 50 % laskun indeksivaurioiden suurimpien kohtisuorien halkaisijoiden tulojen summassa. Tähän analyysiin sisällytettiin vain ne koehenkilöt, joilla oli sekä lähtötason arviointi että ≥ 1 arvioitavissa olevia lähtötason jälkeisiä arviointeja.

Taulukko 6: Yhteenveto PFS:stä ja vasteista ennalta määritetyissä alaryhmissä tutkimuksesta 312-0119

	Idelalisibi + O	Ofatumumabi
17p-deleetio/TP53-mutaatio	N = 70	N = 33
PFS:n mediaani (kk) (95 % CI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95 % CI)	72,9 % (60,9; 82,8)	15,2 % (5,1; 31,9)
Mutatoitumaton IGHV	N = 137	N = 68
PFS:n mediaani (kk) (95 % CI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95 % CI)	74,5 % (66,3; 81,5)	13,2 % (6,2; 23,6)
Ikä ≥ 65 vuotta	N = 107	N = 60
PFS:n mediaani (kk) (95 % CI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95 % CI)	72,0 % (62,5; 80,2)	18,3 % (9,5; 30,4)

CI: luottamusväli; O: ofatumumabi; N: koehenkilöiden lukumäärä ryhmää kohti

Kuva 2: Etenemismuuttama elossaoloaika koskeva Kaplan-Meierin käyrä tutkimuksesta 312-0119 (hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasryhmä)



Riskiryhmään kuuluvien N (tapahtumat)

Idelalisibi + 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)
Ofatumumabi	87 (0)	60 (14)	47 (21)	34 (30)	26 (34)	11 (49)	8 (51)	6 (52)	6 (52)	2 (54)	0 (54)	0 (54)

Yhtenäinen viiva: idelalisibi + O (N = 174), katkoviiva: ofatumumabi (N = 87)

O: ofatumumabi; N: koehenkilöiden lukumäärä ryhmää kohti

Kliininen teho follikulaarisessa lymfoomassa

Idelalisibin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin yksihaarisessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimus 101-09) 125 koehenkilöllä, joilla oli indolentti non-Hodgkin-B-solulymfooma (iNHL, joista: FL, n = 72; SLL, n = 28; lymfoplasmasyyttinen lymfooma/Waldenströmin makroglobulinemia [LPL/WM], n = 10; ja marginaalivyöhykkeen lymfooma [MZL], n = 15). Kaikki koehenkilöt olivat hoitoresistenttejä rituksimabille ja 124 koehenkilöä 125:stä oli hoitoresistenttejä ainakin yhdelle

alkyloivalle aineelle. 112 koehenkilöä (89,6 %) oli hoitoresistenttejä tutkimuksen alkua viimeksi edeltäneelle hoidolle.

Tutkimukseen osallistuneesta 125 koehenkilöstä 80 (64 %) oli miespuolisia, mediaani-ikä oli 64 vuotta (vaihteluväli: 33-87) ja 110 (89 %) oli valkoihoisia. Koehenkilöt saivat 150 mg idelalisibin suun kautta kahdesti päivässä taudin todettuun etenemiseen tai kestäättömien toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti.

Ensisijainen päätetapahtuma oli ORR, joka määritettiin niiden koehenkilöiden osuudeksi, jotka saavuttivat CR:n tai PR:n (perustuen malignin lymfoomaa koskevan vasteen tarkistettuihin kriteereihin [Cheson]), ja Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavilla koehenkilöillä niiden koehenkilöiden osuudeksi, jotka saavuttivat vähäisen vasteen (MR, *minor response*) (perustuen Waldenströmin makroglobulinemian vastearviointiin [Owen]). Vasteen kesto oli toissijainen päätetapahtuma, ja se määritettiin ajaksi ensimmäisestä dokumentoidusta vasteesta (CR, PR tai MR) ensimmäiseen tietoon sairauden etenemisestä tai mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan. Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 7.

Taulukko 7: Yhteenveto tehosta tutkimuksessa 101-09 (IRC:n arviointi)

Ominaisuus	iNHL-kokonaiskohortti (N = 125) n (%)	FL-alaryhmä (N = 72) n (%)
ORR* 95 % CI	72 (57,6 %) 48,4–66,4	40 (55,6 %) 43,4–67,3
Vastekategoria*†		
CR	13 (10,4 %)	12 (16,7 %)
PR	58 (46,4 %)	28 (38,9 %)
Vasteen kesto (kk) mediaani (95 % CI)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
PFS (kk) mediaani (95 % CI)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
OS (kk) mediaani (95 % CI)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NR)

CI: luottamusväli; n: reagoivien koehenkilöiden lukumäärä;

NR: ei saavutettu (*not reached*)

* Riippumattoman arviointiryhmän (IRC, *independent review committee*) määrittämä vaste, jossa ORR = täydellinen vaste (CR) + osittainen vaste (PR) + vähäinen vaste (MR) WM-koehenkilöillä.

† iNHL-kokonaiskohortissa yhdellä koehenkilöllä (0,6 %), jolla oli WM, paras kokonaisvaste oli MR.

Kaikkien koehenkilöiden vasteen mediaanikesto oli 12,5 kuukautta (SLL-koehenkilöillä 12,5 kuukautta, FL-koehenkilöillä 11,8 kuukautta, LPL/WM-koehenkilöillä 20,4 kuukautta ja MZL-koehenkilöillä 18,4 kuukautta). Niiden 122 koehenkilön joukossa, joilla oli mitattavissa olevia imusolmukkeita sekä lähtötasossa että lähtötason jälkeen, 71 koehenkilöä (58,2 %) saavutti ≥ 50 % laskun lähtötasosta indeksivaurioiden halkaisijoiden tulojen summassa (SPD, *sum of the products of the diameters*). Hoitoon vastaamattomista 53 koehenkilöstä 41:llä (32,8 %) oli vakaa tauti, 10:llä (8,0 %) oli etenevä sairaus ja 2:n (1,6 %) sairaus ei ollut arvioitavissa. Mediaani-OS, mukaan lukien kaikkien 125 koehenkilön pitkäaikaisseuranta, oli 48,6 kuukautta. Mediaani-OS, mukaan lukien kaikkien FL-koehenkilöiden pitkäaikaisseuranta, oli 61,2 kuukautta.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset idelalisibin käytöstä kypsien B-solujen neoplasmien hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sen jälkeen, kun idelalisibin kerta-annos oli annettu potilaalle suun kautta ruoan nauttimisen jälkeen, huippupitoisuudet plasmassa havaittiin 2-4 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta ja paastotilassa 0,5-1,5 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta.

Sen jälkeen, kun idelalisibia oli annettu 150 mg kahdesti päivässä, keskimääräiset (vaihteluväli) C_{max} - ja AUC-arvot vakaassa tilassa olivat 1 953 (272; 3 905) ng/ml ja 10 439 (2 349; 29 315) ng•h/ml idelalisibin osalta ja 4 039 (669; 10 897) ng/ml ja 39 744 (6 002; 119 770) ng•h/ml GS-563117:n osalta. Idelalisibin altistus plasmassa (C_{max} ja AUC) on lähes suhteessa annokseen välillä 50-100 mg ja vähemmän kuin suhteessa annokseen yli 100 mg:n annoksilla.

Ruokailun vaikutus

Paastotilaan verrattuna idelalisibin aiemman kapselikoostumuksen antaminen rasvaisen aterian yhteydessä ei aiheuttanut muutosta C_{max} -arvoon ja suurensi keskimääräistä AUC_{inf}-arvoa 36 %. Idelalisibia voidaan antaa ruokailuajoista riippumatta.

Jakautuminen

Idelalisibi on sitoutunut 93-94-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin kliinisesti havaituilla pitoisuuksilla. Keskimääräinen veren ja plasman pitoisuuksien suhdeluku oli noin 0,5. Idelalisibin ilmeinen jakautumistilavuus oli keskimäärin noin 96 l.

Biotransformaatio

Idelalisibi metaboloituu pääasiassa aldehydioksidaasin vaikutuksesta ja pienemmässä määrin CYP3A:n ja UGT1A4:n kautta. Pääasiallisella ja ainoalla verenkierrossa tavattavalla metaboliitilla, GS-563117:lla, ei ole vaikutusta PI3Kδ:aan.

Eliminaatio

Idelalisibin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli 8,2 (vaihteluväli: 1,9; 37,2) tuntia ja idelalisibin ilmeinen puhdistuma oli 14,9 (vaihteluväli: 5,1; 63,8) l/h sen jälkeen, kun idelalisibia on annettu 150 mg kahdesti päivässä suun kautta. Yhden suun kautta otetun 150 mg:n [¹⁴C]-leimatun idelalisibiannoksen ottamisen jälkeen noin 78 % erittyi ulosteeseen ja 15 % virtsaan. 48 tunnin kuluessa virtsassa havaitusta kokonaisradioaktiivisuudesta 23 % ja ulosteessa 144 tunnin kuluessa havaitusta kokonaisradioaktiivisuudesta 12 % oli muuttumatonta idelalisibia.

In vitro yhteisvaikutustiedot

In vitro tiedot osoittavat, että idelalisibi ei inhiboi metaboloivia entsyymejä CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A tai UGT1A1 eikä kuljettajia OAT1, OAT3 tai OCT2.

GS-563117 ei inhiboi metaboloivia entsyymejä CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 tai UGT1A1 tai kuljettajia P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 tai OCT2.

Erityisryhmät

Sukupuoli ja rotu

Väestön farmakokineettiset analyysit osoittivat, ettei sukupuolella ja rodulla ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta idelalisibin tai GS-563117:n altistuksiin.

Iäkkäät potilaat

Väestön farmakokineettiset analyysit osoittivat, ettei iällä ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta idelalisibin tai GS-563117:n altistuksiin, mukaan lukien iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja vanhemmat) verrattuna nuorempiin potilaisiin.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Idelalisibin farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta koskeva tutkimus tehtiin terveillä henkilöillä ja vaikeasti heikentynyttä munuaisten toimintaa sairastavilla koehenkilöillä (arvioitu CrCl 15-29 ml/min). Koehenkilöillä, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, 150 mg:n kerta-

annoksen jälkeen ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia altistuksissa idelalisibille tai GS-563117:lle verrattuna terveisiin henkilöihin.

Heikentynyt maksan toiminta

Idelalisibin farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta koskeva tutkimus tehtiin terveillä henkilöillä ja kohtalaisesti (Child-Pugh-luokka B) tai vaikeasti (Child-Pugh-luokka C) heikentynyttä maksan toimintaa sairastavilla koehenkilöillä. 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen idelalisibin AUC (yhteensä, ts. sitoutunut plus sitoutumaton) oli ~60 % korkeampi kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavilla koehenkilöillä verrattuna kaltaistettuihin verrokkeihin. Idelalisibin AUC (sitoutumaton) proteiineihin sitoutumiseen liittyvien erojen huomioon otamisen jälkeen oli ~80 % (1,8 kertaa) korkeampi kohtalaisesti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavilla koehenkilöillä ja ~152 % (2,5 kertaa) korkeampi vaikeasti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavilla koehenkilöillä verrattuna kaltaistettuihin verrokkeihin.

Pediatriset potilaat

Idelalisibin farmakokinetiikkaa pediatrisilla potilailla ei ole vahvistettu (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Idelalisibi aiheutti imukudosaikatautiä pernassa, kateenkorvassa, imusolmukkeissa ja suoliston imukudoksessa. Yleisesti ottaen B-lymfosyyteistä riippuvilla alueilla vaikutus oli suurempi kuin T-lymfosyyteistä riippuvilla alueilla. Rotilla idelalisibi voi estää T-riippuvaista vasta-ainemuodostusta. Idelalisibi ei kuitenkaan estänyt isännän normaalia reaktiota *Staphylococcus aureus* -bakteerille eikä voimistanut syklofosfamidin myelosuppressiivista vaikutusta. Idelalisibilla ei katsota olevan laaja-alaista immunosuppressiivista vaikutusta.

Idelalisibi aiheutti tulehduksellisia muutoksia sekä rotilla että koirilla. Korkeintaan 4 viikkoa kestävässä tutkimuksessa maksan nekroosia havaittiin rotilla 7-kertaisilla ja koirilla 5-kertaisilla altistuksilla verrattuna ihmisen altistukseen AUC:n perusteella. Seerumin transaminaasien nousut korreloivat maksan nekroosin kanssa koirilla, mutta niitä ei havaittu rotilla. Heikentynyttä maksan toimintaa tai kroonista transaminaasien nousua ei havaittu rotilla tai koirilla tutkimuksissa, jotka kestivät 13 viikkoa tai pidempään.

Genotoksisuus

Idelalisibi ei indusoinut mutaatioita mikrobeilla tehdyissä mutageenisuustestissä (Ames), ei ollut klastogeeninen kromosomipoikkeamatestissä *in vitro*, jossa käytettiin ihmisen perifeerisen veren lymfositteja, eikä ollut genotoksinen rotan mikrotumatestissä *in vivo*.

Karsinogeenisuus

Idelalisibin karsinogeenisuutta arvioitiin 26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa käytettiin RasH2-transgeenisia hiiriä, sekä 2 vuotta kestäneessä tutkimuksessa, jossa käytettiin rottia. Idelalisibi ei ollut karsinogeeninen altistuksilla, jotka olivat uroshiirillä korkeintaan 1,4-kertaisia ja naarashiirillä korkeintaan 7,9-kertaisia verrattuna potilaisiin, joilla oli hematologisia maligniteetteja ja jotka saivat idelalisibia suositellun 150 mg:n annoksen kahdesti päivässä. Urosrottien idelalisibialtistuksilla, jotka olivat enintään 0,4-kertaisia verrattuna suositellulla annoksella aikaansaatuun altistukseen ihmisillä, haiman saarekesolukasvainten havaittiin pienellä ilmaantuvuudella lisääntyneen annoksesta riippuvaisella tavalla. Samaa ilmiötä ei havaittu naarasrotilla, joilla altistus oli 0,62-kertainen.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Alkion-/sikiönkehitystä arvioivassa tutkimuksessa rotilla havaittiin lisääntyneitä alkion kuolemia kiinnittymisen jälkeen, epämuodostumia (häntänikamien ja joissain tapauksissa myös ristinikamien puuttuminen), luuston muutoksia ja sikiöiden alentunutta ruumiinpainoa. Epämuodostumia havaittiin vähintään 12-kertaisilla altistuksilla verrattuna ihmisen altistukseen AUC:n perusteella. Vaikutuksia alkion-/sikiönkehitykseen ei tutkittu toisella lajilla.

Kivesten siementiehyiden rappeutumista havaittiin 2-13 viikon toistuvan annoksen tutkimuksissa koirilla ja rotilla, mutta ei 26 viikkoa tai pidempään kestävässä tutkimuksissa. Urosrottien hedelmällisyystutkimuksessa havaittiin lisäkivesten ja kivesten painojen pienenemistä mutta haittavaikutuksia parittelu- tai hedelmällisyysparametreihin, ja spermatogeneesin muuttumista tai estymistä ei havaittu. Lääkkeellä ei ollut vaikutusta naarasrottien hedelmällisyyteen.

Fototoksisuus

Fototoksisuuden potentiaalin arviointi hiiren alkion fibroblastisolulinjassa BALB/c 3T3 oli tulokseton idelalisibin osalta sytotoksisuuden vuoksi *in vitro* -analyysissä. Pääasiallinen metaboliitti GS-563117 saattaa lisätä fototoksisuutta, kun solut altistuvat samanaikaisesti UVA-valolle. On olemassa potentiaalinen riski, että idelalisibi saattaa aiheuttaa hoidetuilla potilailla valoherkkyttä pääasiallisen metaboliittinsa GS-563117 kautta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksiipropyyliselluloosa (E463)
Kroskarmelloosinatrium
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys

Polyvinyylialkoholi (E1203)
Makrogoli 3350 (E1521)
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553B)
Paraoranssi (E110)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on polypropeenista valmistettu lapsiturvallinen korkki ja joka sisältää 60 kalvopäällysteistä tablettia ja polyesteripehmusteen.

Yksi pakkaus sisältää 1 purkin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/938/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30. huhtikuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zydelig 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg idelalisibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaaleanpunainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 10,0 mm x 6,8 mm, yhdellä puolella merkintä "GSI" ja toisella puolella merkintä "150".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zydelig on tarkoitettu yhdistelmänä rituksimabin kanssa sellaisten kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon:

- jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä hoitoa (ks. kohta 4.4), tai
- ensilinjan hoitona potilaille, joilla on 17p-deleetio tai TP53-mutaatio ja joille mikään muu hoito ei tule kyseeseen (ks. kohta 4.4).

Zydelig on tarkoitettu monoterapiaksi sellaisten follikulaarista lymfoomaa (FL) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat hoitoresistenttejä kahdelle aiemmalle hoitolinjalle (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Zydelig-hoitoa saa antaa vain lääkäri, jolla on kokemusta syöpähoidoista.

Annostus

Suosittelun annos on 150 mg idelalisibia kahdesti päivässä. Hoitoa on jatkettava taudin etenemiseen tai kestäättömien toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti.

Jos potilas unohtaa ottaa Zydelig-annoksen ja muistaa sen 6 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen tulee ottaa unohtunut annos mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa annoksen ja muistaa sen vasta yli 6 tunnin kuluttua, potilaan ei tule ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen tulee ottaa seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Annoksen muuttaminen

Kohonneet maksan transaminaasit

Zydelig-hoito on keskeytettävä, jos maksan transaminaasit nousevat asteelle 3 tai 4 (alaniiniaminotransferaasi [ALAT]/aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] > 5 x normaaliarvojen yläraja [ULN]). Kun arvot ovat palanneet asteelle 1 tai alemmas (ALAT/ASAT ≤ 3 x ULN), hoitoa voidaan jatkaa annoksella 100 mg kahdesti päivässä.

Jos arvot eivät nouse uudelleen, annos voidaan hoitavan lääkärin harkinnan mukaan nostaa takaisin 150 mg:aan kahdesti päivässä.

Jos arvot nousevat uudelleen, Zydelig-hoito on keskeytettävä eikä sitä saa jatkaa, ennen kuin arvot ovat palanneet asteelle 1 tai alemmas, minkä jälkeen hoito voidaan hoitavan lääkärin harkinnan mukaan aloittaa uudelleen annoksella 100 mg kahdesti päivässä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Ripuli/koliitti

Zydelig-hoito on keskeytettävä, jos potilaalla esiintyy asteen 3 tai 4 ripulia/koliittia. Kun ripuli/koliitti on palannut asteelle 1 tai alemmas, hoitoa voidaan jatkaa annoksella 100 mg kahdesti päivässä. Jos ripuli/koliitti ei uusiudu, annos voidaan hoitavan lääkärin harkinnan mukaan nostaa takaisin 150 mg:aan kahdesti päivässä (ks. kohta 4.8).

Pneumoniitti

Zydelig-hoito on keskeytettävä, jos potilaalla epäillään pneumoniittia. Kun pneumoniitti on parantunut ja Zydelig-hoidon uudelleen aloittaminen on tarpeen, voidaan harkita hoidon jatkamista annoksella 100 mg kahdesti päivässä. Zydelig-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla todetaan keskivaikkea tai vaikea oireinen pneumoniitti tai organisoituvaa keuhkokuume (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Ihottuma

Zydelig-hoito on keskeytettävä, jos potilaalla esiintyy asteen 3 tai 4 ihottumaa. Kun ihottuma on palannut asteelle 1 tai alemmas, hoitoa voidaan jatkaa annoksella 100 mg kahdesti päivässä. Jos ihottuma ei uusiudu, annos voidaan hoitavan lääkärin harkinnan mukaan nostaa takaisin 150 mg:aan kahdesti päivässä (ks. kohta 4.8).

Neutropenia

Zydelig-hoito on keskeytettävä potilailla, joiden neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) on alle 500/mm³. ANC-arvo on tutkittava vähintään viikoittain, kunnes ANC on $\geq 500/\text{mm}^3$, jolloin hoitoa voidaan jatkaa annoksella 100 mg kahdesti päivässä (ks. kohta 4.4).

ANC 1 000 - < 1 500/mm ³	ANC 500 - < 1 000/mm ³	ANC < 500/mm ³
Pidä Zydelig-annostus samana.	Pidä Zydelig-annostus samana. Mittaa ANC-arvo vähintään viikoittain.	Keskeytä Zydelig-valmisteen antaminen. Mittaa ANC-arvo vähintään viikoittain, kunnes ANC $\geq 500/\text{mm}^3$, minkä jälkeen Zydelig-hoitoa voidaan jatkaa annoksella 100 mg kahdesti päivässä.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Erityinen annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäille (≥ 65 -vuotiaille) potilaille (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievästi, kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyttä munuaisten toimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen aloitettaessa Zydelig-hoitoa lievästi tai kohtalaisesti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavilla potilailla, mutta haittavaikutusten tarkempi seuranta on suositeltavaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Vaikeasti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavien potilaiden annossuosittelun laatimiseksi ei ole riittävästi tietoa. Siksi on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta annettaessa Zydelig-valmistetta tälle potilasryhmälle, ja haittavaikutusten tarkempi seuranta on suositeltavaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Zydelig-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Zydelig otetaan suun kautta. Potilaita on neuvottava nielemään tabletit kokonaisina. Kalvopäällysteistä tablettia ei saa pureskella tai murskata. Kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vakavat infektiot

Zydelig-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla todetaan viitteitä aktiivisesta systeemisestä bakteeri-, sieni- tai virusinfektiosta.

Idelalisibia käytettäessä on esiintynyt vakavia ja kuolemaan johtaneita infektiota, mukaan lukien opportunistisia infektiota, kuten *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumetta (PJP) ja sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamaa infektiota. Sen vuoksi kaikille potilaille on annettava PJP:n estohoitoa koko idelalisibihoidon ajan ja 2–6 kuukauden ajan hoidon keskeyttämisen jälkeen. Hoidonjälkeisen estohoidon kesto on määritettävä kliinisen harkinnan pohjalta, ja määrityksessä voidaan ottaa huomioon potilaan riskitekijät, kuten samanaikainen kortikosteroidihoito tai pitkittynyt neutropenia (ks. kohta 4.8).

Potilaita on tarkkailtava hengitystieoireiden ja -löydösten varalta koko hoidon ajan. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan viipymättä uusista hengitystieoireista.

Jos potilaan CMV-serologia idelalisibihoidon aloitettaessa on positiivinen tai on olemassa muuta näyttöä siitä, että potilaalla on aiemmin ollut CMV-infektio, suositellaan potilaan seuranta säännöllisin kliinisin tutkimuksin ja laboratoriotutkimuksin CMV-infektion varalta. Potilaita, joilla todetaan CMV-viremia ilman kliinisiä merkkejä CMV-infektiosta, on tarkkailtava huolellisesti. Jos potilaalla todetaan näyttöä CMV-viremiasta ja kliinisiä merkkejä CMV-infektiosta, idelalisibihoidon keskeyttämistä infektion paranemiseen saakka on harkittava. Jos idelalisibihoidon jatkamisen hyötyjä pidetään riskejä suurempina, ennakoivan CMV-hoidon antamista on harkittava.

Progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) tapauksia on raportoitu idelalisibin käytön jälkeen, kun sitä ennen tai samanaikaisesti on annettu immunosuppressiivisia hoitoja, joihin on liittynyt PML:ään. Lääkärien on otettava huomioon PML:n mahdollisuus erotusdiagnosissa potilailla, joilla on uusia tai pahenevia neurologisia, kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä oireita tai merkkejä. Jos epäillään PML:ää, asianmukaiset diagnostiset tutkimukset on aloitettava ja hoito keskeytettävä, kunnes PML on suljettu pois. Jos on olemassa vähäinenkin epäily PML:stä, on harkittava lähetettä neurologille sekä asianmukaisia PML:n diagnostisia toimenpiteitä, kuten magneettikuvausta mielellään varjoaineella, JC-viruksen DNA-määrittystä aivo-selkäydinnesteestä ja neurologisten tutkimusten toistamista.

Neutropenia

Hoidon aikana ilmaantuvaa asteen 3 tai 4 neutropeniaa, mukaan lukien kuumeista neutropeniaa, on esiintynyt idelalisibilla hoidetuilla potilailla. Verisolujen määrä on tutkittava kaikilta potilailta vähintään 2 viikon välein idelalisibihoidon ensimmäisten 6 kuukauden ajan ja vähintään viikoittain niiltä potilailta, joiden ANC on alle 1 000/mm³ (ks. kohta 4.2).

Maksatoksisuus

Idelalisibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu ALAT- ja ASAT-arvojen asteen 3 ja 4 nousuja (> 5 x ULN). Hepatosellulaarisia vaurioita, mukaan lukien maksan vajaatoiminta, on myös

ilmoitettu. Maksan transaminaasien lisääntymistä havaittiin yleensä ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana, ja transaminaasiarvot palautuivat normaaleiksi, kun annoksen antaminen keskeytettiin (ks. kohta 4.2). 26 %:lla potilaista, joiden idelalisibihoitoa jatkettiin pienemmällä annoksella, ALAT/ASAT-arvot kohosivat uudelleen. Zydelig-hoito on keskeytettävä, jos ALAT/ASAT-arvot kohoavat asteelle 3 tai 4, ja maksan toimintaa on tarkkailtava. Hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella, kun arvot ovat palanneet asteelle 1 tai alemmas (ALAT/ASAT \leq 3 x ULN).

ALAT-, ASAT- ja kokonaisbilirubiiniarvoja on tarkkailtava kaikilla potilailla 2 viikon välein ensimmäisten 3 hoitokuukauden ajan ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Jos ALAT- ja/tai ASAT-arvoissa havaitaan asteen 2 tai suurempia nousuja, potilaiden ASAT-, ALAT- ja kokonaisbilirubiiniarvot on tutkittava viikoittain, kunnes arvot palautuvat asteelle 1 tai alemmas.

Ripuli/koliitti

Vaikeita lääkkeeseen liittyneitä koliittitapauksia ilmeni suhteellisen myöhään (kuukausia) hoidon aloittamisen jälkeen, toisinaan oireet pahenivat nopeasti, mutta ne korjautuivat muutaman viikon sisällä annoksen antamisen keskeyttämisestä ja oireenmukaisella lisähoidolla (esim. tulehduslääkkeet, kuten enteerinen budesonidi).

Tulehduksellista suolistosairautta sairastaneiden potilaiden hoidosta on hyvin vähän kokemuksia.

Pneumoniitti ja organisoitua keuhkokuume

Idelalisibia käytettäessä on ilmoitettu pneumoniitti- ja organisoituvan keuhkokuumeen tapauksia (joista osa on johtanut kuolemaan). Jos potilaalla todetaan vakava keuhkoihin kohdistuva haittavaikutus, idelalisibihoito on keskeytettävä ja potilas tutkittava haittavaikutuksen etiologian selvittämiseksi. Jos potilaalla todetaan joko keskivaikea tai vaikea oireinen pneumoniitti tai organisoitua keuhkokuume, asianmukainen hoito on aloitettava ja idelalisibin käyttö on lopetettava pysyvästi.

Vakavat ihoreaktiot

Idelalisibin käytön yhteydessä on ilmennyt Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä sekä yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Kuolemaan johtaneita Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin tapauksia on ilmoitettu, kun idelalisibia annettiin samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka on liitetty näihin oireyhtymiin. Idelalisibin antaminen on keskeytettävä, jos potilaalla epäillään Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä tai yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää, ja potilas on tutkittava ja hoidettava sen mukaisesti. Jos diagnoosiksi varmistuu Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, idelalisibihoito on lopetettava pysyvästi.

CYP3A:n induktorit

Altistus idelalisibille saattaa vähentyä, kun sitä annetaan yhdessä CYP3A:n induktorien, kuten rifampisiinin, fenytoiinin, mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) tai karbamatsepiinin, kanssa. Koska idelalisibin plasmapitoisuuden pieneneminen voi johtaa tehon vähenemiseen, Zydelig-valmisteen antamista yhdessä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n induktorien kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

CYP3A:n substraatit

Idelalisibin pääasiallinen metaboliitti GS-563117 on voimakas CYP3A4:n estäjä. Sen vuoksi idelalisibi saattaa aiheuttaa yhteisvaikutuksia CYP3A:n metaboloimien lääkevalmisteiden kanssa, mikä saattaa johtaa muun lääkevalmisteen kohonneeseen pitoisuuteen seerumissa (ks. kohta 4.5). Kun idelalisibia annetaan yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, ohjeet samanaikaisesta annostelusta CYP3A4:n estäjien kanssa on tarkastettava muiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoista. Idelalisibin käyttöä samanaikaisesti CYP3A:n substraattien kanssa, jotka aiheuttavat vakavia ja/tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia (esim. alfutsosiini, amiodaroni, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, ergotamiini, dihydroergotamiini, ketiapiini, lovastatiini, simvastatiini, sildenafili, midatsolaami, triatsolaami), on vältettävä, ja jos mahdollista, on käytettävä muita lääkevalmisteita, jotka ovat vähemmän herkkiä CYP3A4:n estolle.

Heikentynyt maksan toiminta

Haittavaikutusten tarkempi seuranta on suositeltavaa heikentynyttä maksan toimintaa sairastavilla potilailla, sillä altistumisen odotetaan kasvavan tässä potilasryhmässä, erityisesti vaikeasti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavien potilaiden kohdalla. Idelalisibin kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan vaikeasti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavia potilaita. On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta annettaessa Zydelig-valmistetta tälle potilasryhmälle.

Krooninen hepatiitti

Idelalisibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on krooninen aktiivinen hepatiitti, mukaan lukien virushepatiitti. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Zydelig-valmistetta potilaille, joilla on aktiivinen hepatiitti.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä idelalisibihoidon aikana ja 1 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6). Hormoniehkäisyvalmisteita käyttävien naisten tulisi käyttää mekaanista ehkäisyä lisäehkäisyinä, sillä tällä hetkellä ei tiedetä, heikentääkö idelalisibi hormoniehkäisyvalmisteiden tehoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Idelalisibi metaboloituu pääasiassa aldehydioksidaasin vaikutuksesta ja pienemmässä määrin CYP3A:n ja glukuronidaation (UGT1A4) kautta. Sen pääasiallinen metaboliitti on GS-563117, joka ei ole farmakologisesti aktiivinen. Idelalisibi ja GS-563117 ovat P-gp- ja BCRP-substraatteja.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus idelalisibin farmakokinetiikkaan

CYP3A:n induktorit

Eräissä kliinisissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa todettiin, että idelalisibin 150 mg:n kerta-annoksen antaminen yhdessä rifampisiinin kanssa (voimakas CYP3A:n induktori) pienensi idelalisibin AUC_{inf}-arvoa ~75 %. Zydelig-valmisteen antamista yhdessä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n induktorien, kuten rifampisiinin, fenytoiinin, mäkikuisman tai karbamatsepiinin kanssa tulee välttää, koska se voi johtaa tehon vähenemiseen (ks. kohta 4.4).

CYP3A:n/P-gp:n estäjät

Eräissä kliinisissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa todettiin, että annettaessa idelalisibin 400 mg:n kerta-annos yhdessä 400 mg kerran päivässä annosteltavan ketokonatsolin (voimakas CYP3A:n, P-gp:n ja BCRP:n estäjä) kanssa suurensi idelalisibin C_{max}-arvoa 26 % ja AUC_{inf}-arvoa 79 %. Idelalisibin aloitusannoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena, kun sitä annetaan samanaikaisesti CYP3A:n/P-gp:n estäjien kanssa, mutta haittavaikutusten tarkempi seuranta on suositeltavaa.

Idelalisibin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

CYP3A:n substraattit

Idelalisibin pääasiallinen metaboliitti GS-563117 on voimakas CYP3A:n estäjä. Eräissä kliinisissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa todettiin, että idelalisibin antaminen yhdessä midatsolaamin (herkkä CYP3A:n substraatti) kanssa suurensi midatsolaamin C_{max}-arvoa ~140 % ja AUC_{inf}-arvoa ~440 % johtuen siitä, että GS-563117 inhiboi CYP3A:ta. Idelalisibin antaminen yhdessä CYP3A:n substraattien kanssa voi lisätä niiden systeemisiä altistuksia sekä lisätä tai pidentää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia. *In vitro* CYP3A4:n esto oli pysyvä, ja normaaliin entsyymien toimintaan palautumisen arvioidaan sen vuoksi kestävän useita päiviä idelalisibin annon lopettamisen jälkeen.

Mahdolliset yhteisvaikutukset idelalisibin ja sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A:n substraatteja, on luetteloitu taulukossa 1 (lisääntyminen on merkitty “↑”:lla). Tämä luettelo ei ole täydellinen, ja se on tarkoitettu ainoastaan ohjeistukseksi. Yleisesti ohjeet

samanaikaisesta annostelusta CYP3A4:n estäjien kanssa on tarkastettava muiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoista (ks. kohta 4.4).

Taulukko 1: Yhteisvaikutukset idelalisibin ja muiden CYP3A4 substraateiksi luokiteltavien lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmiste	Idelalisibin odotettu vaikutus lääkkeen tasoon	Kliininen suositus samanaikaisessa käytössä idelalisibin kanssa
ADRENERGISA ALFA-1-RESEPTOREITA SALPAAVAT LÄÄKEAINEET		
Alfutsosiini	↑ seerumipitoisuudet	Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti alfutsosiinin kanssa.
KIPULÄÄKKEET		
Fentanyl, alfentaniili, metadoni, buprenorfiini/naloksoni	↑ seerumipitoisuudet	Haittavaikutusten (esim. hengityslama, sedaatio) tarkka seuranta on suositeltavaa.
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Amiodaroni, kinidiini	↑ seerumipitoisuudet	Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti amiodaronin tai kinidiinin kanssa.
Bepriidiili, disopyramidi, lidokaiini	↑ seerumipitoisuudet	Kliininen seuranta on suositeltavaa.
SYÖPÄLÄÄKKEET		
Tyrosiinikinaasin estäjät kuten dasatinibi ja nilotinibi, myös vinkristiini ja vinblastiini	↑ seerumipitoisuudet	Näiden syöpälääkkeiden toleranssin tarkka seuranta on suositeltavaa.
ANTIKOAGULANTIT		
Varfariini	↑ seerumipitoisuudet	Kansainvälisen vakioidun suhdeluvun (INR, <i>international normalised ratio</i>) seuranta on suositeltavaa samanaikaisessa annossa sekä idelalisibihoidon päättymisen yhteydessä.
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini	↑ seerumipitoisuudet	Epilepsialääkkeen lääketasoja on seurattava.
MASENNUSLÄÄKKEET		
Tratsodoni	↑ seerumipitoisuudet	Masennuslääkkeen annoksen huolellinen säätäminen ja masennuslääkkeen vasteen seuranta on suositeltavaa.
KIHTILÄÄKKEET		
Kolkisiini	↑ seerumipitoisuudet	Kolkisiiniannoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen. Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti kolkisiinin kanssa potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta.
VERENPAINELÄÄKKEET		
Amlodipiini, diltiatseemi, felodipiini, nifedipiini, nikardipiini	↑ seerumipitoisuudet	Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten kliininen seuranta on suositeltavaa.
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Sienilääkkeet		
Ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli	↑ seerumipitoisuudet	Kliininen seuranta on suositeltavaa.

Lääkevalmiste	Idelalisibin odotettu vaikutus lääkkeen tasoon	Kliininen suositus samanaikaisessa käytössä idelalisibin kanssa
Mykobakteerilääkkeet		
Rifabutiini	↑ seerumipitoisuudet	Rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten ml. neutropenian ja uveiitin tarkempi seuranta on suositeltavaa.
HCV-proteasiin estäjät		
Bosepreviiri, telapreviiri	↑ seerumipitoisuudet	Kliininen seuranta on suositeltavaa.
Makrolidiantibiootit		
Klaritromysiini, telitromysiini	↑ seerumipitoisuudet	Klaritromysiinin annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta tai lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] 60-90 ml/min). Kliinistä seuranta suositellaan potilailla, joilla CrCl < 90 ml/min. Potilailla, joiden CrCl < 60 ml/min, suositellaan vaihtoehtoisten bakteerilääkkeiden harkitsemista. Telitromysiinin osalta suositellaan kliinistä seuranta.
PSYKOOSILÄÄKKEET/NEUROLEPTIT		
Ketiapiini, pimotsidi	↑ seerumipitoisuudet	Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti ketiapiinin tai pimotsidin kanssa. Vaihtoehtoisia lääkevalmisteita, kuten olantsapiinia, voidaan harkita.
ENDOTELIINIRESEPTORIN ANTAGONISTIT		
Bosentaani	↑ seerumipitoisuudet	Varovaisuutta on noudatettava ja potilaita on seurattava bosentaaniin liittyvän toksisuuden varalta.
TORAJYVÄALKALOIDIT		
Ergotamiini, dihydroergotamiini	↑ seerumipitoisuudet	Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti ergotamiinin tai dihydroergotamiinin kanssa.
RUOANSULATUSKANAVAN MOTILITEETTIIN VAIKUTTAVAT LÄÄKKEET		
Sisapridi	↑ seerumipitoisuudet	Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti sisapridin kanssa.
GLUKOKORTIKOIDIT		
Inhaloitavat/nasaalit kortikosteroidit: Budesonidi, flutikasoni	↑ seerumipitoisuudet	Kliininen seuranta on suositeltavaa.
Suun kautta otettava budesonidi	↑ seerumipitoisuudet	Kliininen seuranta on suositeltavaa kortikosteroidisten vaikutusten merkkien/oireiden lisääntymisen varalta.

Lääkevalmiste	Idelalisibin odotettu vaikutus lääkkeen tasoon	Kliininen suositus samanaikaisessa käytössä idelalisibin kanssa
HMG Co-A -REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Lovastatiini, simvastatiini	↑ seerumipitoisuudet	Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa.
Atorvastatiini	↑ seerumipitoisuudet	Kliininen seuranta on suositeltavaa ja pienempää atorvastatiinin aloitusannosta voidaan harkita. Vaihtoehtoisesti voidaan harkita siirtymistä pravastatiiniin, rosuvastatiiniin tai pitavastatiiniin.
IMMUNOSUPPRESSANTIT		
Siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi	↑ seerumipitoisuudet	Terapeuttinen seuranta on suositeltavaa.
INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT		
Salmeteroli	↑ seerumipitoisuudet	Salmeterolin ja idelalisibin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa. Yhdistelmä voi johtaa salmeteroliin liittyvien kardiovaskulaaristen haittavaikutusten riskin lisääntymiseen, ml. QT-ajan pidentyminen, palpitaatiot ja sinustakykardia.
FOSFODIESTERAASIN ESTÄJÄT		
Sildenafilii	↑ seerumipitoisuudet	Keuhkoverenpainetaudissa: Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti sildenafiliin kanssa.
Tadalafiili	↑ seerumipitoisuudet	Varovaisuutta on noudettava, ml. annoksen pienentämisen harkitseminen, kun tadalafiilia annetaan samanaikaisesti idelalisibin kanssa. Erektiohäiriöissä:
Sildenafilii, tadalafiili	↑ seerumipitoisuudet	Erityistä varovaisuutta on noudatettava ja annoksen pienentämistä voidaan harkita määrättäessä sildenafilia ja tadalafiilia idelalisibin kanssa, ml. haittavaikutusten tarkempi seuranta.
SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET		
Midatsolaami (suun kautta otettava), triatsolaami	↑ seerumipitoisuudet	Idelalisibia ei saa antaa samanaikaisesti midatsolaamin (suun kautta otettavan) tai triatsolaamin kanssa.
Buspironi, kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami, tsolpideemi	↑ seerumipitoisuudet	Sedatiivin/unilääkkeen pitoisuuden seuranta on suositeltavaa ja annoksen pienentämistä voidaan harkita.

CYP2C8:n substraatit

In vitro idelalisibi sekä esti että indusoi CYP2C8:aa, mutta ei tiedetä, vastaako tämä *in vivo* -vaikutusta CYP2C8:n substraatteihin. Varovaisuutta on noudatettava, jos Zydelig-valmistetta käytetään yhdessä kapean terapeuttisen indeksin omaavien lääkkeiden kanssa, jotka ovat CYP2C8:n substraatteja (paklitakseli).

Indusoitavien entsyymien substraatit (esim. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ja UGT)

In vitro, idelalisibi oli useiden entsyymien indusioija. Siksi pienemmän altistuksen ja siten alentuneen tehon riskiä indusoitavien entsyymien kuten CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ja UGT substraattien osalta ei voida poissulkea. Varovaisuutta on noudatettava, jos Zydelig-valmistetta käytetään yhdessä kapean terapeuttisen indeksin omaavien lääkkeiden kanssa, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja (varfariini, fenytoiini, S-mefenytoiini).

BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ja P-gp:n substraatit

Yhteiskäytössä rosuvastatiinin tai digoksiinin kanssa idelalisibi 150 mg kahdesti päivässä terveille henkilöille jatkuvasti annosteltuna ei muuttanut merkittävästi rosuvastatiinin (AUC 90 % CI: 87, 121) tai digoksiinin (AUC 90 % CI: 98, 111) altistuksia, mikä viittaa siihen, että idelalisibi ei estä BCRP:tä, OATP1B1/1B3:a tai systeemistä P-gp:tä kliinisesti merkittäväällä tavalla. P-gp:n eston riskiä mahasuolikanavassa, mikä voisi johtaa suoliston P-gp:n estolle herkkien substraattien kuten dabigatranieteksiläatin pitoisuuden kasvuun, ei voida poissulkea.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Eläintutkimusten tulosten perusteella idelalisibi saattaa vahingoittaa sikiötä. Naisten on vältettävä raskaaksituloa Zydelig-hoidon aikana ja 1 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Tämän vuoksi naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä Zydelig-hoidon aikana ja 1 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Tällä hetkellä ei tiedetä, heikentääkö idelalisibi hormoniehkäisyvalmisteiden tehoa, minkä vuoksi hormoniehkäisyvalmisteita käyttävien naisten tulisi käyttää mekaanista ehkäisyä lisäehkäisyinä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja idelalisibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Zydelig-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö idelalisibi ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Imetys on lopetettava Zydelig-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Idelalisibin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ihmisellä ei ole tietoa. Eläinkokeissa on havaittu, että idelalisibilla saattaa olla haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ja sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Zydelig-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusten arviointi perustuu kahteen faasin 3 tutkimukseen (tutkimukset 312-0116 ja 312-0119) ja kuuteen faasin 1 ja 2 tutkimukseen. Tutkimus 312-0116 oli satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, jossa 110 aiemmin hoidettua KLL:aa sairastavaa koehenkilöä sai idelalisibia + rituksimabia. Tästä tutkimuksesta 86 koehenkilöä, jotka oli satunnaistettu saamaan lumelääkettä + rituksimabia, osallistui lisäksi jatkotutkimukseen (tutkimus 312-0117), jossa he saivat idelalisibia monoterapiana. Tutkimus 312-0119 oli satunnaistettu, kontrolloitu, avoin tutkimus, jossa 173 aiemmin hoidettua KLL:aa sairastavaa koehenkilöä sai idelalisibia + ofatumumabia. Faasin 1 ja 2 tutkimuksissa arvioitiin idelalisibin turvallisuutta yhteensä 536 koehenkilöllä, joilla oli hematologisia maligniteetteja, sisältäen 400 koehenkilöä, jotka saivat idelalisibia (mikä tahansa annos) monoterapiana ja 136 koehenkilöä, jotka saivat idelalisibia yhdessä CD20:n monoklonaalisen vasta-aineen (rituksimabin tai ofatumumabin) kanssa.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 on esitetty ne lääkkeiden haittavaikutukset, joita on ilmoitettu käytettäessä idelalisibia yksin tai yhdessä CD20:n monoklonaalisten vasta-aineiden (rituksimabin tai ofatumumabin) kanssa. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmien ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2: Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut lääkkeiden haittavaikutukset koehenkilöillä, joilla oli hematologisia maligniteetteja ja jotka saivat idelalisibia, ja markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

Haittavaikutukset	Kaikki asteet	Aste ≥ 3
<i>Infektiot</i>		
Infektiot (mukaan lukien <i>Pneumocystis jirovecii</i> -keuhkokuume ja CMV-infektio)*	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Veri ja imukudos</i>		
Neutropenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Lymfosytoosi**	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		
Pneumoniitti	Yleinen	Yleinen
Organisoituva keuhkokuume****	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Ripuli/koliitti	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Maksa ja sappi</i>		
Transaminaasin nousu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hepatosellulaarinen vaurio	Yleinen	Yleinen
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		
Ihottuma***	Hyvin yleinen	Yleinen
Stevens-Johnsonin oireyhtymä/ toksinen epidermaalinen nekrolyysi****	Harvinainen	Harvinainen
Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)****	Tuntematon	Tuntematon
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Kuume	Hyvin yleinen	Yleinen
<i>Tutkimukset</i>		

Haittavaikutukset	Kaikki asteet	Aste \geq 3
Triglyseridien nousu	Hyvin yleinen	Yleinen

* Sisältää sekä opportunistiset infektiot että bakteeri- ja virusinfektiot, kuten keuhkokuumeen, bronkiitin ja sepsiksen.

** Idelalisibin aiheuttamaa lymfosytoosia ei pidä tulkita taudin etenemiseksi, jos muita kliinisiä löydöksiä ei ole (ks. kohta 5.1).

*** Sisältää suositellut termit yleistynyt kesivä ihottuma, lääkeainehottuma, ihottuma, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, täpläinen ihottuma, täpläinen ja näppyläinen ihottuma, näppyläinen ihottuma, kutiseva ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, rakkulainen ihottuma, näppylät, koholäiskät ja hilseilevä ihottuma.

**** Havaittu markkinoille tulon jälkeen saatujen tietojen perusteella.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot (ks. kohta 4.4)

Idelalisibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että kaikkien infektioiden, myös 3. ja 4. asteen infektioiden, esiintymistiheys oli idelalisibihoidoryhmissä suurempi kuin vertailuryhmissä. Yleisimpiä olivat hengityselinten infektiot ja septiset tapahtumat. Useissa tapauksissa patogeneenia ei tunnistettu; tunnistettujen patogeenien joukossa oli kuitenkin sekä tavanomaisia että opportunistisia patogeeneja, mukaan lukien *Pneumocystis jirovecii* ja CMV. Lähes kaikki PJP-infektiot, joihin sisältyi myös kuolemaan johtaneita tapauksia, ilmenivät potilailla, jotka eivät olleet saaneet PJP-estohoitoa. PJP-tapauksia on esiintynyt idelalisibihoidon lopettamisen jälkeen.

Ihottuma

Ihottuma oli tavallisesti lievää tai kohtalaista ja johti hoidon keskeyttämiseen 2,1 %:lla koehenkilöistä. Tutkimuksissa 312-0116/0117 ja 312-0119 ihottumaa (ilmoitettu termein yleistynyt kesivä ihottuma, lääkeainehottuma, ihottuma, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, täpläinen ihottuma, täpläinen ja näppyläinen ihottuma, näppyläinen ihottuma, kutiseva ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, rakkulainen ihottuma, näppylät sekä koholäiskät) esiintyi 31,1 %:lla idelalisibia + CD20:n monoklonaalista vasta-ainetta (rituksimabia tai ofatumumabia) saaneista koehenkilöistä ja 8,2 %:lla pelkkää CD20:n monoklonaalista vasta-ainetta (rituksimabia tai ofatumumabia) saaneista koehenkilöistä. Näistä 5,7 %:lla idelalisibia + CD20:n monoklonaalista vasta-ainetta (rituksimabia tai ofatumumabia) saaneista ja 1,5 %:lla pelkkää CD20:n monoklonaalista vasta-ainetta (rituksimabia tai ofatumumabia) saaneista oli asteen 3 ihottuma. Yhdelläkään potilaalla ei ollut asteen 4 haittavaikutusta. Ihottuma hävisi tavallisesti, kun sitä hoidettiin (esim. paikallisilla ja/tai suun kautta otettavilla steroideilla, difenhydramiinilla) ja kun annoksen antaminen keskeytettiin vakavissa tapauksissa (ks. kohta 5.3, fototoksisuus).

Vakavat ihoreaktiot (ks. kohta 4.4)

Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä sekä yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) on ilmennyt, kun idelalisibia on annettu samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka on liitetty näihin oireyhtymiin (bendamustiini, rituksimabi, allopurinoli ja amoksisilliini sekä sulfametoksatsoli/trimetopriimi). Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä ilmeni yhden kuukauden sisällä lääkeyhdistelmän antamisesta. Kuolemaan johtaneita tapauksia on ilmennyt.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava myrkytysoireiden varalta (ks. kohta 4.8). Zydelig-valmisteen yliannostusta tulee hoitaa oireenmukaisesti, mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: **L01EM01**

Vaikutusmekanismi

Idelalisibi inhiboi fosfatidyli-inositoli-3-kinaasia p110 δ (PI3K δ), joka on hyperaktiivinen B-solumaligniteeteissa ja on tärkeä useille sellaisille signaalien välitysreiteille, jotka edistävät malignien solujen proliferaatiota, eloonjäämistä, kotiutumista ja retentiota imukudoksissa ja luuytimessä. Idelalisibi estää selektiivisesti adenosini-5'-trifosfaatin (ATP) sitoutumista katalyyttiseen domeeniin PI3K δ , minkä seurauksena keskeisen lipidirakenteisen toisiolähetin, fosfatidyli-inositolin fosforylaatio estyy ja Akt:n (proteiinikinaasi B) fosforylaatio estyy.

Idelalisibi indusoi apoptoosia ja estää proliferaatiota maligneista B-soluista peräisin olevissa solulinjoissa ja ensisijaisissa kasvainsoluissa. CXCL12- ja CXCL13-kemokiinien indusoimaa, vastaavien kemokiinireseptorien CXCR4 ja CXCR5 signaalinvälitystä inhiboimalla idelalisibi inhiboi malignien B-solujen kotiutumista ja retentiota kasvaimen mikroympäristössä, mukaan lukien imukudokset ja luuydin.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole löydetty mekanismiin liittyviä selityksiä resistenssin kehittymiselle idelalisibihoitoa kohtaan. Lisätutkimuksia tästä aiheesta ei ole suunnitteilla nykyisissä B-solumaligniteettia koskevilla tutkimuksilla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Elektrokardiografia

Idelalisibin (150 mg ja 400 mg) vaikutusta QT/QTc-aikaan arvioitiin lumelääke- ja aktiivikontrolloidussa (moksifloksasiini 400 mg) eräässä vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 40 terveellä henkilöllä. Käytettäessä annosta, joka oli 2,7-kertainen suurimpaan suositeltuun annokseen nähden, idelalisibi ei pidentänyt QT/QTc-aikaa (ts. < 10 ms).

Lymfocytoosi

Idelalisibihoitoa aloitettaessa on havaittu tilapäistä lymfocyttimäärien suurenemista ($\geq 50\%$ enemmän kuin lähtötilanteessa ja absoluuttinen lymfocyttimäärä yli 5 000/ μ l). Tätä ilmenee noin kahdella kolmasosalla KLL-potilaista, jotka saavat idelalisibimonoterapiaa ja neljäsosalla KLL-potilaista, jotka saavat idelalisibiyhdistelmähoitoa. Yksittäisiä lymfocytoositapauksia ilmenee tavallisesti kahden ensimmäisen idelalisibihoitoviikon aikana, ja niihin liittyy usein lymfadenopatian heikkeneminen. Tämä havaittu lymfocytoosi on farmakodynaaminen vaikutus, jota ei pidä tulkita taudin etenemiseksi, jos muita kliinisiä löydöksiä ei ole.

Kliininen teho kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa

Idelalisibi yhdistelmänä rituksimabin kanssa

Tutkimus 312-0116 oli faasin 3 satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, johon osallistui 220 aiemmin hoidettua KLL:aa sairastavaa, hoitoa tarvitsevaa koehenkilöä, joille sytotoksisen kemoterapian ei arvioitu sopivan. Koehenkilöt satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan 8 jaksoa rituksimabia (ensimmäinen jakso annoksella 375 mg/m² kehon pinta-alasta, seuraavat jaksot annoksella 500 mg/m² kehon pinta-alasta) joko kahdesti päivässä suun kautta otettavan lumelääkkeen tai kahdesti päivässä otettavan 150 mg idelalisibin kanssa taudin etenemiseen tai kestäättömien toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti.

Mediaani-ikä oli 71 vuotta (vaihteluväli: 47-92). Koehenkilöistä 78,2 % oli yli 65-vuotiaita; 65,5 % oli miespuolisia ja 90,0 % oli valkoihoisia; 64,1 %:lla oli Rai-aste III tai IV ja 55,9 %:lla oli Binet'n aste C. Useimmilla koehenkilöillä oli sytogeneettisiä huonon ennusteen tekijöitä: 43,2 %:lla oli kromosomaalinen 17p-deleetio ja/tai kasvainproteiini 53:n (*TP53*) mutaatio ja 83,6 %:lla immunoglobuliinin raskaan ketjun muuttuvan alueen (*IGHV*) mutatoitumattomia geenejä. Mediaaniaika KLL-diagnoosista satunnaistamiseen oli 8,5 vuotta. Koehenkilöiden CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) -pistemäärän mediaani oli 8. Aikaisempien hoitojen mediaanilukumäärä oli 3,0. Lähes kaikki (95,9 %) koehenkilöt olivat saaneet aikaisemmin CD20:n monoklonalisia vasta-aineita. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaoloaika (PFS, *progression free survival*). Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukoissa 3 ja 4. Etenemisvapaan elossaoloajan Kaplan-Meierin käyrä on esitetty kuvassa 1.

Rituksimabiin + lumelääkkeeseen verrattuna idelalisibi + rituksimabi -hoito johti tilastollisesti merkittävään ja kliinisesti merkittävään fyysisen, sosiaalisen ja toiminnallisen hyvinvoinnin paranemiseen, *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia* (FACT-LEU) -kyselylomakkeen leukemiaspesifien muuttujien paranemiseen sekä tilastollisesti merkittävään ja kliinisesti merkittävään ahdistuneisuuden, masennuksen ja tavallisten toimintojen paranemiseen mitattuna EQ-5D (*EuroQoL Five-Dimensions*) -kyselylomakkeella.

Taulukko 3: Tehoa koskevat tulokset tutkimuksesta 312-0116

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

CI: luottamusväli; R: rituksimabi; n: reagoivien koehenkilöiden lukumäärä; N: koehenkilöiden lukumäärä ryhmää kohti; NR: ei saavutettu (*not reached*). PFS:n, kokonaishoitovasteen (ORR, *overall response rate*) ja imusolmukkeiden hoitovasteen (LNR, *lymph node response rate*) analyysit perustuivat riippumattoman arviointiryhmän (IRC, *independent review committee*) suorittamaan arviointiin.

* ORR on määritelty niiden koehenkilöiden osuudeksi, jotka saavuttivat vuoden 2013 NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) -vastekriteerien ja Cheson (2012) mukaisen täydellisen vasteen (CR, *complete response*) tai osittaisen vasteen (PR, *partial response*).

** LNR määriteltiin niiden koehenkilöiden osuudeksi, jotka saavuttivat ≥ 50 % laskun indeksivaurioiden suurimpien kohtisuorien halkaisijoiden tulojen summassa. Tähän analyysiin sisällytettiin vain ne koehenkilöt, joilla oli sekä lähtötason arviointi että ≥ 1 arvioitavissa olevia lähtötason jälkeisiä arviointeja.

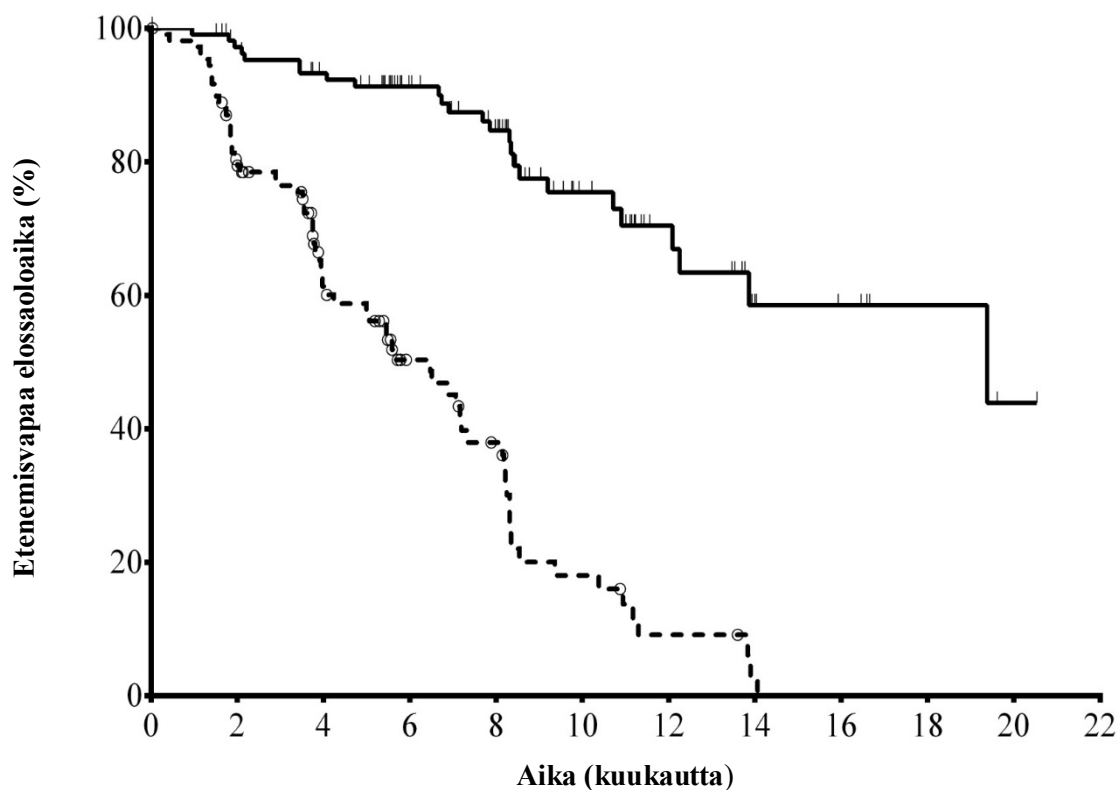
[^] Kokonaiselinaika-analyysi (OS, *overall survival*) sisältää tiedot koehenkilöistä, jotka saivat lumelääkettä + R tutkimuksessa 312-0116 ja sen jälkeen idelalisibia jatkotutkimuksessa, perustuen hoitoaikkeen mukaiseen analyysiin (ITT).

Taulukko 4: Yhteenveto PFS:stä ja vasteista ennalta määritetyissä alaryhmissä tutkimuksesta 312-0116

	Idelalisibi + R	Lumelääke + R
17p-deleetio/TP53-mutaatio	N = 46	N = 49
PFS:n mediaani (kk) (95 % CI)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95 % CI)	84,8 % (71,1; 93,7)	12,2 % (4,6; 24,8)
Mutatoitumaton IGHV	N = 91	N = 93
PFS:n mediaani (kk) (95 % CI)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95 % CI)	82,4 % (73,0; 89,6)	15,1 % (8,5; 24,0)
Ikä ≥ 65 vuotta	N = 89	N = 83
PFS:n mediaani (kk) (95 % CI)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95 % CI)	84,3 % (75,0; 91,1)	16,9 % (9,5; 26,7)

CI: luottamusväli; R: rituksimabi; N: koehenkilöiden lukumäärä ryhmää kohti; NR: ei saavutettu (*not reached*)

Kuva 1: Etenemisvapaata elossaoloaika koskeva Kaplan-Meierin käyrä tutkimuksesta 312-0116 (hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasryhmä)



Riskiryhmään kuuluvien N (tapahtumat)

Idelalisibi + 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)
Lumelääke + 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)

Yhtenäinen viiva: idelalisibi + R (N = 110), katkoviiva: lumelääke + R (N = 110)

R: rituksimabi; N: koehenkilöiden lukumäärä ryhmää kohti

PFS:n analyysi perustui riippumattoman arviointiryhmän (IRC) suorittamaan arviointiin. Lumelääke- + R-ryhmän koehenkilöiden osalta yhteenveto sisältää tiedot idelalisibin ensimmäiseen annosteluun asti jatkotutkimuksessa.

Tutkimukseen 101-08/99 osallistui 64 koehenkilöä, joilla oli aiemmin hoitamaton KLL, mukaan lukien 5 koehenkilöä, joilla oli pienilymfosyyttinen lymfooma (SLL). Koehenkilöt saivat 150 mg idelalisibia kahdesti päivässä ja rituksimabia 375 mg/m² kehon pinta-alasta viikottain 8 annoksen ajan. ORR oli 96,9 %, 12 koehenkilöä saavutti CR:n (18,8 %) ja 50 PR:n (78,1 %) mukaan lukien 3 CR:ta ja 6 PR:ta koehenkilöillä, joilla oli 17p-deleetio ja/tai TP53-mutaatio sekä 2 CR:ta ja 34 PR:ta koehenkilöillä, joilla oli mutatoitumaton IGHV. Vasteen mediaanikestoa ei ole saavutettu.

Idelalisibi yhdistelmänä ofatumumabin kanssa

Tutkimus 312-0119 oli faasin 3 satunnaistettu, avoin, rinnakkaisryhmillä toteutettu monikeskustutkimus. Tutkimukseen osallistui 261 aiemmin hoidettua KLL:aa sairastavaa koehenkilöä, joilla oli mitattavissa oleva lymfadenopatia, jotka tarvitsivat hoitoa, ja joiden KLL oli edennyt < 24 kuukauden kuluttua viimeisimmän aiemman hoidon lopettamisen jälkeen. Koehenkilöt satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan idelalisibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja 12 ofatumumabi-infuusiota 24 viikon ajan tai saamaan pelkästään 12 ofatumumabi-infuusiota 24 viikon ajan. Ensimmäinen ofatumumabi-infuusio annettiin 300 mg:n annoksena, jonka jälkeen jatkettiin 1 000 mg:n annoksella idelalisibi + ofatumumabi -ryhmässä ja 2 000 mg:n annoksella pelkän ofatumumabin ryhmässä. Annokset annettiin ensin viikon välein 7 annoksen ajan ja sitten 4 viikon välein 4 annoksen ajan. Idelalisibia annettiin taudin etenemiseen tai kestäättömien toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti.

Mediaani-ikä oli 68 vuotta (vaihteluväli: 61-74). Koehenkilöistä 64,0 % oli yli 65-vuotiaita; 71,3 % oli miespuolisia ja 84,3 % oli valkoihoisia; 63,6 %:lla oli Rai-aste III tai IV ja 58,2 %:lla oli Binet'n aste C. Useimmilla koehenkilöillä oli sytogeneettisiä huonon ennusteen tekijöitä: 39,5 %:lla oli kromosomaalinen 17p-deleetio ja/tai kasvainproteiini 53:n (TP53) mutaatio ja 78,5 %:lla immunoglobuliinin raskaan ketjun muuttuvan alueen (IGHV) mutatoitumattomia geenejä. Mediaaniaika diagnoosista oli 7,7 vuotta. Koehenkilöiden CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) -pistemäärän mediaani oli 4. Aikaisempien hoitojen mediaanilukumäärä oli 3,0. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaoloaika (PFS, *progression free survival*). Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukoissa 5 ja 6. Etenemisvapaan elossaoloajan Kaplan-Meierin käyrä on esitetty kuvassa 2.

Taulukko 5: Tehoa koskevat tulokset tutkimuksesta 312-0119

	Idelalisibi + O N = 174	Ofatumumabi N = 87
PFS Mediaani (kk) (95 % CI)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)	0,27 (0,19; 0,39)	
P-arvo	< 0,0001	
ORR* n (%) (95 % CI)	131 (75,3%) (68,2; 81,5)	16 (18,4%) (10,9; 28,1)
Kerroinsuhde (95 % CI)	15,94 (7,8; 32,58)	
P-arvo	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95 % CI)	153/164 (93,3%) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4; 12,2)
Kerroinsuhde (95 % CI)	486,96 (97,91; 2 424,85)	
P-arvo	< 0,0001	
OS Mediaani (kk) (95 % CI)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,09; NR)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)	0,74 (0,44; 1,25)	
P-arvo	0,27	

CI: luottamusväli; O: ofatumumabi; n: reagoivien koehenkilöiden lukumäärä; N: koehenkilöiden lukumäärä ryhmää kohti; NR: ei saavutettu (*not reached*). PFS:n, kokonaishoitovasteen (ORR, *overall response rate*) ja imusolmukkeiden hoitovasteen (LNR, *lymph node response rate*) analyysit perustuivat riippumattoman arviointiryhmän (IRC, *independent review committee*) suorittamaan arviointiin.

* ORR on määritelty niiden koehenkilöiden osuudeksi, jotka saavuttivat täydellisen vasteen (CR, *complete response*) tai osittaisen vasteen (PR, *partial response*), joka säilyi vähintään 8 viikon ajan.

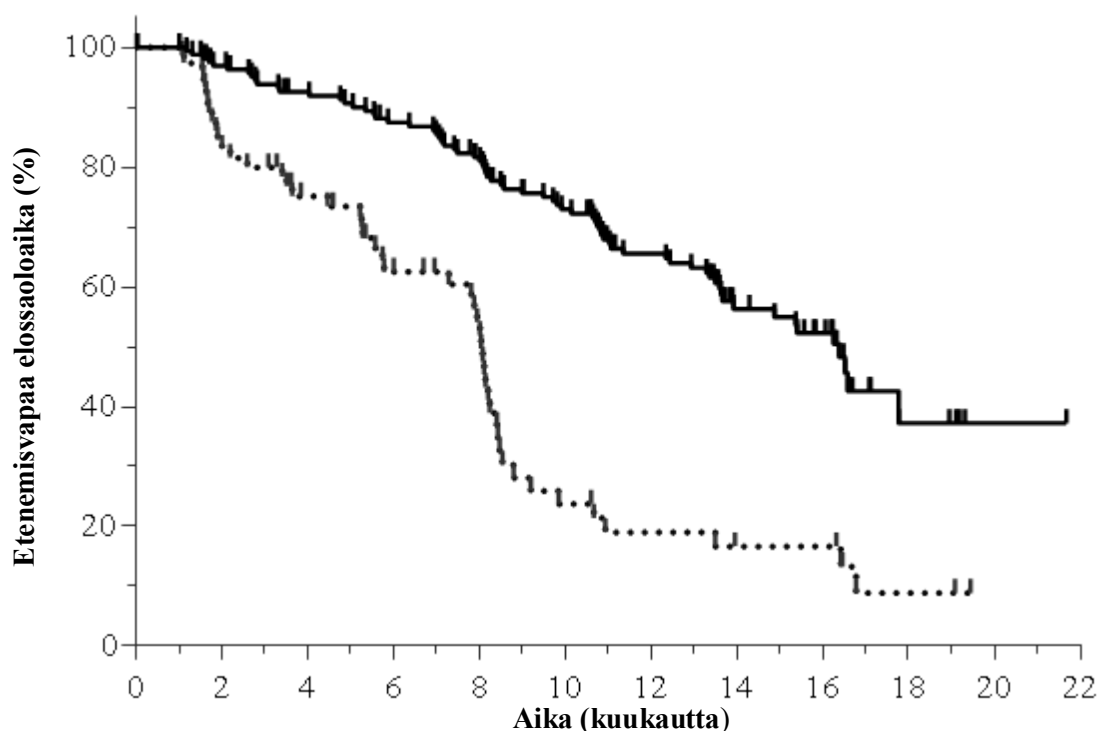
** LNR määriteltiin niiden koehenkilöiden osuudeksi, jotka saavuttivat $\geq 50\%$ laskun indeksivaurioiden suurimpien kohtisuorien halkaisijoiden tulojen summassa. Tähän analyysiin sisällytettiin vain ne koehenkilöt, joilla oli sekä lähtötason arviointi että ≥ 1 arvioitavissa olevia lähtötason jälkeisiä arviointeja.

Taulukko 6: Yhteenveto PFS:stä ja vasteista ennalta määritetyissä alaryhmissä tutkimuksesta 312-0119

	Idelalisibi + O N = 70	Ofatumumabi N = 33
17p-deleetio/TP53-mutaatio		
PFS:n mediaani (kk) (95 % CI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95 % CI)	72,9 % (60,9; 82,8)	15,2 % (5,1; 31,9)
Mutatoitumaton IGHV	N = 137	N = 68
PFS:n mediaani (kk) (95 % CI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95 % CI)	74,5 % (66,3; 81,5)	13,2 % (6,2; 23,6)
Ikä ≥ 65 vuotta	N = 107	N = 60
PFS:n mediaani (kk) (95 % CI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Riskisuhde (HR) (95 % CI)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95 % CI)	72,0 % (62,5; 80,2)	18,3 % (9,5; 30,4)

CI: luottamusväli; O: ofatumumabi; N: koehenkilöiden lukumäärä ryhmää kohti

Kuva 2: Etenemismvapaata elossaoloaika koskeva Kaplan-Meierin käyrä tutkimuksesta 312-0119 (hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasryhmä)



Riskiryhmään kuuluvien N (tapahtumat)

Idelalisibi + 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)
Ofatumumabi	87 (0)	60 (14)	47 (21)	34 (30)	26 (34)	11 (49)	8 (51)	6 (52)	6 (52)	2 (54)	0 (54)	0 (54)

Yhtenäinen viiva: idelalisibi + O (N = 174), katkoviiva: ofatumumabi (N = 87)

O: ofatumumabi; N: koehenkilöiden lukumäärä ryhmää kohti

Kliininen teho follikulaarisessa lymfoomassa

Idelalisibin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin yksihaaraisessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimus 101-09) 125 koehenkilöllä, joilla oli indolentti non-Hodgkin-B-solulyymfooma (iNHL, joista: FL, n = 72; SLL, n = 28; lymfoplasmasyttinen lymfooma/Waldenströmin makroglobulinemia [LPL/WM], n = 10; ja marginaalivyöhykkeen lymfooma [MZL], n = 15). Kaikki koehenkilöt olivat hoitoresistenttejä rituksimabille ja 124 koehenkilöä 125:stä oli hoitoresistenttejä ainakin yhdelle alkyloivalle aineelle. 112 koehenkilöä (89,6 %) oli hoitoresistenttejä tutkimuksen alkua viimeksi edeltäneelle hoidolle.

Tutkimukseen osallistuneesta 125 koehenkilöstä 80 (64 %) oli miespuolisia, mediaani-ikä oli 64 vuotta (vaihteluväli: 33-87) ja 110 (89 %) oli valkoihoisia. Koehenkilöt saivat 150 mg idelalisibin suun kautta kahdesti päivässä taudin todettuun etenemiseen tai kestämättömien toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti.

Ensisijainen päätetapahtuma oli ORR, joka määritettiin niiden koehenkilöiden osuudeksi, jotka saavuttivat CR:n tai PR:n (perustuen malignin lymfoomaa koskevan vasteen tarkistettuihin kriteereihin [Cheson]), ja Waldenströmin makroglobulinemiaa sairastavilla koehenkilöillä niiden koehenkilöiden osuudeksi, jotka saavuttivat vähäisen vasteen (MR, *minor response*) (perustuen Waldenströmin makroglobulinemian vastearviointiin [Owen]). Vasteen kesto oli toissijainen päätetapahtuma, ja se määritettiin ajaksi ensimmäisestä dokumentoidusta vasteesta (CR, PR tai MR) ensimmäiseen tietoon sairauden etenemisestä tai mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan. Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 7.

Taulukko 7: Yhteenveto tehosta tutkimuksessa 101-09 (IRC:n arviointi)

Ominaisuus	iNHL-kokonaiskohortti (N = 125) n (%)	FL-alaryhmä (N = 72) n (%)
ORR* 95 % CI	72 (57,6 %) 48,4–66,4	40 (55,6 %) 43,4–67,3
Vastekategoria*† CR PR	13 (10,4 %) 58 (46,4 %)	12 (16,7 %) 28 (38,9 %)
Vasteen kesto (kk) mediaani (95 % CI)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
PFS (kk) mediaani (95 % CI)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
OS (kk) mediaani (95 % CI)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NR)

CI: luottamusväli; n: reagoivien koehenkilöiden lukumäärä;

NR: ei saavutettu (*not reached*)

* Riippumattoman arviointiryhmän (IRC, *independent review committee*) määrittämä vaste, jossa ORR = täydellinen vaste (CR) + osittainen vaste (PR) + vähäinen vaste (MR) WM-koehenkilöillä.

† iNHL-kokonaiskohortissa yhdellä koehenkilöllä (0,6 %), jolla oli WM, paras kokonaisvaste oli MR.

Kaikkien koehenkilöiden vasteen mediaanikesto oli 12,5 kuukautta (SLL-koehenkilöillä 12,5 kuukautta, FL-koehenkilöillä 11,8 kuukautta, LPL/WM-koehenkilöillä 20,4 kuukautta ja MZL-koehenkilöillä 18,4 kuukautta). Niiden 122 koehenkilön joukossa, joilla oli mitattavissa olevia imusolmukkeita sekä lähtötasossa että lähtötason jälkeen, 71 koehenkilöä (58,2 %) saavutti ≥ 50 % laskun lähtötasosta indeksivaurioiden halkaisijoiden tulojen summassa (SPD, *sum of the products of the diameters*). Hoitoon vastaamattomista 53 koehenkilöstä 41:llä (32,8 %) oli vakaa tauti, 10:llä (8,0 %) oli etenevä sairaus ja 2:n (1,6 %) sairaus ei ollut arvioitavissa. Mediaani-OS, mukaan lukien kaikkien 125 koehenkilön pitkäaikaissuranta, oli 48,6 kuukautta. Mediaani-OS, mukaan lukien kaikkien FL-koehenkilöiden pitkäaikaissuranta, oli 61,2 kuukautta.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset idelalisibin käytöstä kypsien B-solujen neoplasmien hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sen jälkeen, kun idelalisibin kerta-annos oli annettu potilaalle suun kautta ruoan nauttimisen jälkeen, huippupitoisuudet plasmassa havaittiin 2-4 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta ja paastotilassa 0,5-1,5 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta.

Sen jälkeen, kun idelalisibia oli annettu 150 mg kahdesti päivässä, keskimääräiset (vaihteluväli) C_{max} - ja AUC-arvot vakaassa tilassa olivat 1 953 (272; 3 905) ng/ml ja 10 439 (2 349; 29 315) ng•h/ml idelalisibin osalta ja 4 039 (669; 10 897) ng/ml ja 39 744 (6 002; 119 770) ng•h/ml GS-563117:n osalta. Idelalisibin altistus plasmassa (C_{max} ja AUC) on lähes suhteessa annokseen välillä 50-100 mg ja vähemmän kuin suhteessa annokseen yli 100 mg:n annoksilla.

Ruokailun vaikutus

Paastotilaan verrattuna idelalisibin aiemman kapselikoostumuksen antaminen rasvaisen aterian yhteydessä ei aiheuttanut muutosta C_{max} -arvoon ja suurensi keskimääräistä AUC_{inf}-arvoa 36 %. Idelalisibia voidaan antaa ruokailuajoista riippumatta.

Jakautuminen

Idelalisibi on sitoutunut 93-94-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin kliinisesti havaituilla pitoisuuksilla. Keskimääräinen veren ja plasman pitoisuuksien suhdeluku oli noin 0,5. Idelalisibin ilmeinen jakautumistilavuus oli keskimäärin noin 96 l.

Biotransformaatio

Idelalisibi metaboloituu pääasiassa aldehydioksidaasin vaikutuksesta ja pienemmässä määrin CYP3A:n ja UGT1A4:n kautta. Pääasiallisella ja ainoalla verenkierrossa tavattavalla metaboliitilla, GS-563117:lla, ei ole vaikutusta PI3Kδ:aan.

Eliminaatio

Idelalisibin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli 8,2 (vaihteluväli: 1,9; 37,2) tuntia ja idelalisibin ilmeinen puhdistuma oli 14,9 (vaihteluväli: 5,1; 63,8) l/h sen jälkeen, kun idelalisibia on annettu 150 mg kahdesti päivässä suun kautta. Yhden suun kautta otetun 150 mg:n [¹⁴C]-leimatun idelalisibiannoksen ottamisen jälkeen noin 78 % erittyi ulosteeseen ja 15 % virtsaan. 48 tunnin kuluessa virtsassa havaitusta kokonaisradioaktiivisuudesta 23 % ja ulosteessa 144 tunnin kuluessa havaitusta kokonaisradioaktiivisuudesta 12 % oli muuttumatonta idelalisibia.

In vitro yhteisvaikutustiedot

In vitro tiedot osoittavat, että idelalisibi ei inhiboi metaboloivia entsyymejä CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A tai UGT1A1 eikä kuljettajia OAT1, OAT3 tai OCT2.

GS-563117 ei inhiboi metaboloivia entsyymejä CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 tai UGT1A1 tai kuljettajia P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 tai OCT2.

Erytisryhmät

Sukupuoli ja rotu

Väestön farmakokineettiset analyysit osoittivat, ettei sukupuolella ja rodulla ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta idelalisibin tai GS-563117:n altistuksiin.

Iäkkäät potilaat

Väestön farmakokineettiset analyysit osoittivat, ettei iällä ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta idelalisibin tai GS-563117:n altistuksiin, mukaan lukien iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja vanhemmat) verrattuna nuorempiin potilaisiin.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Idelalisibin farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta koskeva tutkimus tehtiin terveillä henkilöillä ja vaikeasti heikentynyttä munuaisten toimintaa sairastavilla koehenkilöillä (arvioitu CrCl 15-29 ml/min). Koehenkilöillä, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia altistuksissa idelalisibille tai GS-563117:lle verrattuna terveisiin henkilöihin.

Heikentynyt maksan toiminta

Idelalisibin farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta koskeva tutkimus tehtiin terveillä henkilöillä ja kohtalaisesti (Child-Pugh-luokka B) tai vaikeasti (Child-Pugh-luokka C) heikentynyttä maksan toimintaa sairastavilla koehenkilöillä. 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen idelalisibin AUC (yhteensä, ts. sitoutunut plus sitoutumaton) oli ~60 % korkeampi kohtalaisesti ja vaikeasti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavilla koehenkilöillä verrattuna kaltaistettuihin verrokkeihin. Idelalisibin AUC (sitoutumaton) proteiineihin sitoutumiseen liittyvien erojen huomioon otamisen jälkeen oli ~80 % (1,8 kertaa) korkeampi kohtalaisesti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavilla koehenkilöillä ja ~152 % (2,5 kertaa) korkeampi vaikeasti heikentynyttä maksan toimintaa sairastavilla koehenkilöillä verrattuna kaltaistettuihin verrokkeihin.

Pediatriset potilaat

Idelalisibin farmakokinetiikkaa pediatriassa potilailla ei ole vahvistettu (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Idelalisibi aiheutti imukuduskatoa pernassa, kateenkorvassa, imusolmukkeissa ja suoliston imukudoksessa. Yleisesti ottaen B-lymfosyyteista riippuvilla alueilla vaikutus oli suurempi kuin T-lymfosyyteista riippuvilla alueilla. Rotilla idelalisibi voi estää T-riippuvaista vasta-ainemuodostusta. Idelalisibi ei kuitenkaan estänyt isännän normaalia reaktiota *Staphylococcus aureus* -bakteerille eikä voimistanut syklofosfamidin myelosuppressiivista vaikutusta. Idelalisibilla ei katsota olevan laaja-alaista immunosuppressiivista vaikutusta.

Idelalisibi aiheutti tulehduksellisia muutoksia sekä rotilla että koirilla. Korkeintaan 4 viikkoa kestävässä tutkimuksessa maksan nekroosia havaittiin rotilla 7-kertaisilla ja koirilla 5-kertaisilla altistuksilla verrattuna ihmisen altistukseen AUC:n perusteella. Seerumin transaminaasien nousut korreloivat maksan nekroosin kanssa koirilla, mutta niitä ei havaittu rotilla. Heikentynyttä maksan toimintaa tai kroonista transaminaasien nousua ei havaittu rotilla tai koirilla tutkimuksissa, jotka kestivät 13 viikkoa tai pidempään.

Genotoksisuus

Idelalisibi ei indusoinut mutaatioita mikrobeilla tehdyissä mutageenisuustestissä (Ames), ei ollut klastogeeninen kromosomipoikkeamatestissä *in vitro*, jossa käytettiin ihmisen perifeerisen veren lymfosyytteja, eikä ollut genotoksinen rotan mikrotumatestissä *in vivo*.

Karsinogeenisuus

Idelalisibin karsinogeenisuutta arvioitiin 26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa käytettiin RasH2-transgeenisia hiiriä, sekä 2 vuotta kestäneessä tutkimuksessa, jossa käytettiin rottia. Idelalisibi ei ollut karsinogeeninen altistuksilla, jotka olivat uroshiirillä korkeintaan 1,4-kertaisia ja naarashiirillä korkeintaan 7,9-kertaisia verrattuna potilaisiin, joilla oli hematologisia maligniteetteja ja jotka saivat idelalisibia suositellun 150 mg:n annoksen kahdesti päivässä. Urosrottien idelalisibialtistuksilla, jotka olivat enintään 0,4-kertaisia verrattuna suositellulla annoksella aikaansaatuun altistukseen ihmisillä, haiman saarekesolukasvainten havaittiin pienellä ilmaantuvuudella lisääntyneen annoksesta riippuvaisella tavalla. Samaa ilmiötä ei havaittu naarasrotilla, joilla altistus oli 0,62-kertainen.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Alkion-/sikiönkehitystä arvioivassa tutkimuksessa rotilla havaittiin lisääntyneitä alkion kuolemia kiinnittymisen jälkeen, epämuodostumia (häntänikamien ja joissain tapauksissa myös ristinikamien puuttuminen), luuston muutoksia ja sikiöiden alentunutta ruumiinpainoa. Epämuodostumia havaittiin vähintään 12-kertaisilla altistuksilla verrattuna ihmisen altistukseen AUC:n perusteella. Vaikutuksia alkion-/sikiönkehitykseen ei tutkittu toisella lajilla.

Kivesten siementiehyiden rappeutumista havaittiin 2-13 viikon toistuvan annoksen tutkimuksissa koirilla ja rotilla, mutta ei 26 viikkoa tai pidempään kestävässä tutkimuksissa. Urosrottien hedelmällisyystutkimuksessa havaittiin lisäkivesten ja kivesten painojen pienenemistä mutta haittavaikutuksia parittelu- tai hedelmällisyysparametreihin, ja spermatogeneesin muuttumista tai estymistä ei havaittu. Lääkkeellä ei ollut vaikutusta naarasrottien hedelmällisyyteen.

Fototoksisuus

Fototoksisuuden potentiaalini arviointi hiiren alkion fibroblastisolulinjassa BALB/c 3T3 oli tulokseton idelalisibin osalta sytotoksisuuden vuoksi *in vitro* -analyysissä. Pääasiallinen metaboliitti GS-563117 saattaa lisätä fototoksisuutta, kun solut altistuvat samanaikaisesti UVA-valolle. On olemassa potentiaalinen riski, että idelalisibi saattaa aiheuttaa hoidetuilla potilailla valoherkkyttä pääasiallisen metaboliittinsa GS-563117 kautta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Kroskarmelloosinatrium
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys

Polyvinyylialkoholi (E1203)
Makrogoli 3350 (E1521)
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553B)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on polypropeenista valmistettu lapsiturvallinen korkki ja joka sisältää 60 kalvopäällysteistä tablettia ja polyesteripehmusteen.

Yksi pakkaus sisältää 1 purkin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/938/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30. huhtikuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kahdeksan kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa ja joka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAKKAUKSEN MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zydelig 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
idelalisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg idelalisibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää paraoranssia (E110), katso selosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/938/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Zydelig 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zydelig 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
idelalisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg idelalisibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää paraoranssia (E110), katso selosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/938/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAKKAUKSEN MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zydelig 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
idelalisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg idelalisibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/938/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Zydelig 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN MYYNTIPÄÄLLESMERKINTÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zydelig 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
idelalisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg idelalisibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/938/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zydelig 100 mg kalvopäällysteiset tabletit idelalisibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zydelig on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zydelig-valmistetta
3. Miten Zydelig-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zydelig-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zydelig on ja mihin sitä käytetään

Zydelig on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on idelalisibi. Se vaikuttaa estämällä tiettyjen valkosolujen, lymfosyyttien, lisääntymiseen ja selviytymiseen liittyvän entsyymien vaikutuksia. Koska tämä entsyymi yliaktivoituu tietyissä syöpään liittyvissä valkosoluissa, estämällä sitä, Zydelig tappaa syöpäsoluja ja vähentää niiden määrää.

Zydelig-valmistetta voidaan käyttää kahden eri syövän hoidossa aikuisilla:

Krooninen lymfaattinen leukemia

Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL) on erään valkosolutyypin, B-lymfosyyttien, syöpä. Tässä sairaudessa lymfosyytit alkavat lisääntyä liian nopeasti ja elävät liian pitkään, niin että niitä on liian paljon veressä.

KLL:n hoidossa Zydelig-hoitoa annetaan yhdessä toisen lääkkeen (rituksimabin) kanssa potilaille, joilla on tiettyjä suuririskisiä tekijöitä, tai potilaille, joiden syöpä on uusiutunut vähintään yhden aiemman hoidon jälkeen.

Folikulaarinen lymfooma

Folikulaarinen lymfooma (FL) on erään valkosolutyypin, B-lymfosyyttien, syöpä. Folikulaarisessa lymfoomassa B-lymfosyytit alkavat lisääntyä liian nopeasti ja elävät liian pitkään, niin että niitä on liian paljon imusolmukkeissa. FL:ssa Zydelig-valmistetta käytetään yksinään potilailla, joiden syöpä ei ole vastannut kahteen aiempaan syöpähoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zydelig-valmistetta

Älä ota Zydelig-valmistetta

- jos olet **allerginen** idelalisibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
→ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos tämä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Zydelig-valmistetta. Kerro lääkärille:

- jos sinulla on maksavaivoja
- jos sinulla on muita sairauksia tai vaivoja (varsinkin infektioita tai kuumetta).

Zydelig-valmistetta käyttäneillä potilailla on esiintynyt vakavia ja kuolemaan johtaneita infektioita. Zydelig-hoidon aikana sinun pitää ottaa lääkärin määräämää lisälääkettä tietyn tyyppisen infektion ehkäisemiseksi. Lääkäri tarkkailee vointiasi infektion oireiden varalta. Kerro lääkärille heti, jos tulet sairaaksi (varsinkin jos sinulle tulee kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia) Zydelig-hoidon aikana.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset itse tai joku muu havaitsee sinulla seuraavanlaisia oireita: muistinmenetys, ajatteluvaikeudet, kävelyvaikeudet tai näönmenetys. Ne voivat johtua hyvin harvinaisesta mutta vakavasta aivoinfektiosta, joka voi johtaa kuolemaan (progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia eli PML).

Sinulta täytyy ottaa säännöllisesti verikokeita ennen Zydelig-hoitoa ja sen aikana. Niiden avulla tarkistetaan, ettei sinulla ole infektiota, että maksasi toimii normaalisti ja että veriarvosivat ovat normaalit. Tarvittaessa lääkäri saattaa päättää lopettaa hoidon joksikin aikaa ennen hoidon aloittamista uudelleen samalla tai pienemmällä annoksella. Lääkäri saattaa myös päättää lopettaa Zydelig-hoidon pysyvästi.

Zydelig voi aiheuttaa vaikeaa ripulia. Kerro lääkärille heti, jos havaitset merkkejä ripulin alkamisesta.

Zydelig voi aiheuttaa keuhkotulehdusta. Kerro lääkärille heti:

- jos sinua vaivaa alkava tai paheneva yskä
- jos sinulla ilmenee hengästymistä tai hengitysvaikeuksia.

Vakavia rakkuloivia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, sekä yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) on ilmoitettu idelalisibihoitoon yhteydessä. Lopeta idelalisibin käyttö ja hakeudu lääkäriin välittömästi, jos huomaat mitä tahansa kohdassa 4 kuvatuista oireista.

Kerro lääkärille heti:

- jos sinulla ilmenee ihon punoitusta tai rakkuloita iholla
- jos sinulla ilmenee turvotusta tai rakkuloita suun, kurkun, nenän, sukupuolielinten ja/tai silmien limakalvoilla.

Laboratoriokokeissa saatetaan todeta veren valkosolujen (lymfosyyttien) määrän suurenemista muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Tämä on odotettua ja saattaa kestää muutaman kuukauden. Tämä ei yleensä tarkoita verisyövän pahenemista. Lääkäri tarkistaa veriarvosivat ennen Zydelig-hoitoa tai sen aikana, ja harvoissa tapauksissa sinulle saatetaan antaa jokin toinen lääke. Keskustele lääkärin kanssa koetulostesi merkityksestä.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, sillä sitä ei ole tutkittu tässä väestöryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Zydelig

Zydelig-valmistetta ei saa käyttää yhtäaikaan muiden lääkkeiden kanssa, paitsi jos lääkäri on sanonut, että se on turvallista.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Tämä on erittäin tärkeää, sillä jos useampia lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, ne saattavat heikentää tai voimistaa toistensa vaikutusta.

Zydelig-valmisteen ottaminen yhdessä tiettyjen lääkkeiden kanssa voi estää niitä toimimasta kunnolla tai se saattaa pahentaa haittavaikutuksia. Kerro lääkärille etenkin, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:

- **alfutsosiini**, suurentuneen eturauhasen hoitoon käytettävä lääke
- **dabigatraani, varfariini**, verenhennukseen käytettäviä lääkkeitä
- **amidaroni, bepridiili, disopyramidi, lidokaiini, kinidiini**, sydänsairauksien hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **dihydroergotamiini, ergotamiini**, migreenin hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **sisapridi**, tiettyjen vatsavaivojen hoitoon käytettävä lääke
- **pimotsidi**, epänormaalien ajatusten tai tunteiden hoitoon käytettävä lääke
- **midatsolaami, triatsolaami**, kun niitä otetaan suun kautta unilääkkeinä ja/tai ahdistuneisuuden lievittämiseen
- **ketiapiini**, skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vakavan masennuksen hoitoon käytettävä lääke
- **amlodipiini, diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini**, korkean verenpaineen ja sydänsairauksien hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **bosentaani**, keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävä lääke
- **sildenafil, tadalafil**, impotenssin ja keuhkoverenpainetaudin – keuhkosairaus, joka tekee hengittämisestä vaikeaa – hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **budesonidi, flutikasoni**, heinänuhan ja astman hoitoon käytettäviä lääkkeitä, ja **salmeteroli**, astman hoitoon käytettävä lääke
- **rifabutiini**, bakteeritulehdusten ml. tuberkuloosi hoitoon käytettävä lääke
- **itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli**, sienitulehdusten hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **bosepreviiri, telapreviiri**, hepatiitti C:n hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **karbamatsepiini, S-mefenytoliini, fenytoliini**, kouristusten estoon käytettäviä lääkkeitä
- **rifampisiini**, tuberkuloosin ja muiden infektioiden ehkäisyyn ja hoitoon käytettävä lääke
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon käytettävä rohdosvalmiste
- **alfentaniili, fentanyl, metadoni, buprenorfiini/naloksoni**, kivunlievitykseen käytettäviä lääkkeitä
- **siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi**, elimistön immuunireaktion hallintaan käytettäviä lääkkeitä kudoksen tai elimen siirron jälkeen
- **kolkisiini**, kihdin hoitoon käytettävä lääke
- **tratsodoni**, masennuksen hoitoon käytettävä lääke
- **buspironi, kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsopaami, tsolpideemi**, hermostosairauksien hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **dasatinibi, nilotinibi, paklitakseli, vinblastiini, vinkristiini**, syövän hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **suun kautta otettavat tai asennetut hormoniehkäisyvalmisteet**, käytetään raskaudenehkäisyyn
- **klaritromysiini, telitromysiini**, bakteeritulehdusten hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **atorvastatiini, lovastatiini, simvastatiini**, kolesteroliarvon alentamiseen käytettäviä lääkkeitä.

Zydelig-valmistetta voidaan määrätä yhdessä muiden lääkkeiden kanssa KLL:n hoitoon. On hyvin tärkeää, että luet myös näiden lääkkeiden pakkausselosteet.

Kysy lääkäriltä neuvoa, jos sinulla on kysyttävää jostakin lääkkeestäsi.

Raskaus ja imetys

- **Zydelig-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.** Tämän lääkkeen turvallisuudesta raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja.
- Vältä raskaaksi tulemista **käyttämällä luotettavaa ehkäisymenelmää** Zydelig-hoidon aikana ja 1 kuukauden ajan viimeisen hoidon jälkeen.
- **Zydelig saattaa heikentää ehkäisytablettien ja asennettujen hormoniehkäisyvalmisteiden tehoa.** Sinun on käytettävä ehkäisyyn lisäksi mekaanista ehkäisyä, kuten kondomia tai kierukkaa Zydelig-hoidon aikana ja 1 kuukauden ajan viimeisen hoidon jälkeen.
- **Jos tulet raskaaksi, kerro siitä lääkärille välittömästi.**

Älä imetä Zydelig-hoidon aikana. Jos imetät parhaillaan, keskustele lääkärin kanssa ennen hoidon aloittamista. Ei tiedetä, erittyykö Zydelig-valmisteen vaikuttava aine ihmisen rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zydelig ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

Zydelig sisältää paraoranssia (E110)

Kerro lääkärille, jos olet allerginen paraoranssille (E110). Zydelig sisältää paraoranssia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Zydelig-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on 150 mg suun kautta otettuna kahdesti päivässä. Lääkäri saattaa kuitenkin pienentää tätä annosta 100 mg:aan kahdesti päivässä, jos sinulla ilmenee tiettyjä haittavaikutuksia.

Zydelig voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Tabletti on nieltävä kokonaisena. Älä pureskele tai murskaa tablettia. Kerro lääkärille, jos tablettien nieleminen on sinulle vaikeaa.

Jos otat enemmän Zydelig-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa Zydelig-valmistetta enemmän kuin sinulle määrätyn annoksen, tämän lääkkeen haittavaikutusten riski on suurempi (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).

Ota yhteys lääkäriin tai lähimpään ensiapuasemaan välittömästi. Pidä purkki ja tämä pakkausseloste mukana, jotta sinun on helpompi kuvailla mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Zydelig-valmistetta

Varo jättämästä väliin yhtäkään Zydelig-annosta. Jos unohdat ottaa annoksen ja alle 6 tuntia on kulunut tavanomaisesta ottamisajankohdasta, ota unohtunut annos välittömästi. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan. Jos unohdat ottaa annoksen ja yli 6 tuntia on kulunut tavanomaisesta ottamisajankohdasta, odota ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Älä lopeta Zydelig-valmisteen ottamista

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista, ellei lääkäri ole neuvonut tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset saattavat olla vakavia.

LOPETA Zydelig-valmisteen ottaminen ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista:

- punertavat läiskät keholla, pienet tarkkarajaiset ihonvärin muutokset, joiden keskellä on usein rakkuloita, ihon kuoriutumisen, suun, kurkun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumat. Näitä vakavia rakkuloivia ihoreaktioita voi edeltää kuume ja flunssankaltaiset oireet (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- laajalle levinnyt ihottuma, korkea kuume ja laajentuneet imusolmukkeet (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)).

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(voivat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- ripuli/paksusuolen tulehdus
- ihottuma
- valkosolujen määrän muutokset
- infektiot
- kuume

Verikokeissa voi myös näkyä:

- veren kohonneita maksaentsyymipitoisuuksia

Yleiset haittavaikutukset

(voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- keuhkotulehdus
- maksavaurio

Verikokeissa voidaan havaita myös:

- veren kohonneita rasvapitoisuuksia

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zydelig-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zydelig sisältää

- **Vaikuttava aine on** idelalisibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg idelalisibia.

- **Muut aineet ovat:**

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa (E463), kroskarmelloosinatrium, natriumtärkkelysglykolaatti, magnesiumstearaatti.

Tabletin päällys:

Polyvinyylialkoholi (E1203), makrogoli 3350 (E1521), titaanidioksidi (E171), talkki (E553B), paraoransi (E110) (ks. kohta 2, *Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zydelig-valmistetta*).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Kalvopäällysteiset tabletit ovat oransseja, soikeita tabletteja, joissa on yhdellä puolella merkintä "GSI" ja toisella puolella merkintä "100".

Seuraavia pakkauskokoja on saatavilla: ulkopakkaus, jossa on 1 muovipurkki, joka sisältää 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences 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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zydelig 150 mg kalvopäällysteiset tabletit idelalisibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zydelig on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zydelig-valmistetta
3. Miten Zydelig-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zydelig-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zydelig on ja mihin sitä käytetään

Zydelig on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on idelalisibi. Se vaikuttaa estämällä tiettyjen valkosolujen, lymfosyyttien, lisääntymiseen ja selviytymiseen liittyvän entsyymin vaikutuksia. Koska tämä entsyymi yliaktivoituu tietyissä syöpään liittyvissä valkosoluissa, estämällä sitä, Zydelig tappaa syöpäsoluja ja vähentää niiden määrää.

Zydelig-valmistetta voidaan käyttää kahden eri syövän hoidossa aikuisilla:

Krooninen lymfaattinen leukemia

Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL) on erään valkosolutyyppin, B-lymfosyyttien, syöpä. Tässä sairaudessa lymfosyytit alkavat lisääntyä liian nopeasti ja elävät liian pitkään, niin että niitä on liian paljon veressä.

KLL:n hoidossa Zydelig-hoitoa annetaan yhdessä toisen lääkkeen (rituksimabin) kanssa potilaille, joilla on tiettyjä suuririskisiä tekijöitä, tai potilaille, joiden syöpä on uusiutunut vähintään yhden aiemman hoidon jälkeen.

Folikulaarinen lymfooma

Folikulaarinen lymfooma (FL) on erään valkosolutyyppin, B-lymfosyyttien, syöpä. Folikulaarisessa lymfoomassa B-lymfosyytit alkavat lisääntyä liian nopeasti ja elävät liian pitkään, niin että niitä on liian paljon imusolmukkeissa. FL:ssa Zydelig-valmistetta käytetään yksinään potilailla, joiden syöpä ei ole vastannut kahteen aiempaan syöpähoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zydelig-valmistetta

Älä ota Zydelig-valmistetta

- jos olet **allerginen** idelalisibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
→ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos tämä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Zydelig-valmistetta. Kerro lääkärille:

- jos sinulla on maksavaivoja
- jos sinulla on muita sairauksia tai vaivoja (varsinkin infektioita tai kuumetta).

Zydelig-valmistetta käyttäneillä potilailla on esiintynyt vakavia ja kuolemaan johtaneita infektioita. Zydelig-hoidon aikana sinun pitää ottaa lääkärin määräämää lisälääkettä tietyn tyyppisen infektion ehkäisemiseksi. Lääkäri tarkkailee vointiasi infektion oireiden varalta. Kerro lääkärille heti, jos tulet sairaaksi (varsinkin jos sinulle tulee kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia) Zydelig-hoidon aikana.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset itse tai joku muu havaitsee sinulla seuraavanlaisia oireita: muistinmenetys, ajatteluvaikeudet, kävelyvaikeudet tai näönmenetys. Ne voivat johtua hyvin harvinaisesta mutta vakavasta aivoinfektiosta, joka voi johtaa kuolemaan (progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia eli PML).

Sinulta täytyy ottaa säännöllisesti verikokeita ennen Zydelig-hoitoa ja sen aikana. Niiden avulla tarkistetaan, ettei sinulla ole infektiota, että maksasi toimii normaalisti ja että veriarvosivat ovat normaalit. Tarvittaessa lääkäri saattaa päättää lopettaa hoidon joksikin aikaa ennen hoidon aloittamista uudelleen samalla tai pienemmällä annoksella. Lääkäri saattaa myös päättää lopettaa Zydelig-hoidon pysyvästi.

Zydelig voi aiheuttaa vaikeaa ripulia. Kerro lääkärille heti, jos havaitset merkkejä ripulin alkamisesta.

Zydelig voi aiheuttaa keuhkotulehdusta. Kerro lääkärille heti:

- jos sinua vaivaa alkava tai paheneva yskä
- jos sinulla ilmenee hengästymistä tai hengitysvaikeuksia.

Vakavia rakkuloivia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, sekä yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) on ilmoitettu idelalisibihoitoon yhteydessä. Lopeta idelalisibin käyttö ja hakeudu lääkäriin välittömästi, jos huomaat mitä tahansa kohdassa 4 kuvatuista oireista.

Kerro lääkärille heti:

- jos sinulla ilmenee ihon punoitusta tai rakkuloita iholla
- jos sinulla ilmenee turvotusta tai rakkuloita suun, kurkun, nenän, sukupuolielinten ja/tai silmien limakalvoilla.

Laboratoriokokeissa saatetaan todeta veren valkosolujen (lymfosyyttien) määrän suurenemista muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Tämä on odotettua ja saattaa kestää muutaman kuukauden. Tämä ei yleensä tarkoita verisyövän pahenemista. Lääkäri tarkistaa veriarvosivat ennen Zydelig-hoitoa tai sen aikana, ja harvoissa tapauksissa sinulle saatetaan antaa jokin toinen lääke. Keskustele lääkärin kanssa koetulostesi merkityksestä.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, sillä sitä ei ole tutkittu tässä väestöryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Zydelig

Zydelig-valmistetta ei saa käyttää yhtäaikaan muiden lääkkeiden kanssa, paitsi jos lääkäri on sanonut, että se on turvallista.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Tämä on erittäin tärkeää, sillä jos useampia lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, ne saattavat heikentää tai voimistaa toistensa vaikutusta.

Zydelig-valmisteen ottaminen yhdessä tiettyjen lääkkeiden kanssa voi estää niitä toimimasta kunnolla tai se saattaa pahentaa haittavaikutuksia. Kerro lääkärille etenkin, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:

- **alfutsosiini**, suurentuneen eturauhasen hoitoon käytettävä lääke
- **dabigatraani, varfariini**, verenohennukseen käytettäviä lääkkeitä
- **amidaroni, bepridiili, disopyramidi, lidokaiini, kinidiini**, sydänsairauksien hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **dihydroergotamiini, ergotamiini**, migreenin hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **sisapridi**, tiettyjen vatsavaivojen hoitoon käytettävä lääke
- **pimotsidi**, epänormaalien ajatusten tai tunteiden hoitoon käytettävä lääke
- **midatsolaami, triatsolaami**, kun niitä otetaan suun kautta unilääkkeinä ja/tai ahdistuneisuuden lievittämiseen
- **ketiapiini**, skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vakavan masennuksen hoitoon käytettävä lääke
- **amlodipiini, diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini**, korkean verenpaineen ja sydänsairauksien hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **bosentaani**, keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävä lääke
- **sildenafil, tadalafil**, impotenssin ja keuhkoverenpainetaudin – keuhkosairaus, joka tekee hengittämisestä vaikeaa – hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **budesonidi, flutikasoni**, heinänuhan ja astman hoitoon käytettäviä lääkkeitä, ja **salmeteroli**, astman hoitoon käytettävä lääke
- **rifabutiini**, bakteeritulehdusten ml. tuberkuloosi hoitoon käytettävä lääke
- **itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli**, sienitulehdusten hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **bosepreviiri, telapreviiri**, hepatiitti C:n hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **karbamatsepiini, S-mefenytoliini, fenytoliini**, kouristusten estoon käytettäviä lääkkeitä
- **rifampisiini**, tuberkuloosin ja muiden infektioiden ehkäisyyn ja hoitoon käytettävä lääke
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon käytettävä rohdosvalmiste
- **alfentaniili, fentanyl, metadoni, buprenorfiini/naloksoni**, kivunlievitykseen käytettäviä lääkkeitä
- **siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi**, elimistön immuunireaktion hallintaan käytettäviä lääkkeitä kudoksen tai elimen siirron jälkeen
- **kolkisiini**, kihdin hoitoon käytettävä lääke
- **tratsodoni**, masennuksen hoitoon käytettävä lääke
- **buspironi, kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsopaami, tsolpideemi**, hermostosairauksien hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **dasatinibi, nilotinibi, paklitakseli, vinblastiini, vinkristiini**, syövän hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **suun kautta otettavat tai asennetut hormoniehkäisyvalmisteet**, käytetään raskaudenehkäisyyn
- **klaritromysiini, telitromysiini**, bakteeritulehdusten hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- **atorvastatiini, lovastatiini, simvastatiini**, kolesteroliarvon alentamiseen käytettäviä lääkkeitä.

Zydelig-valmistetta voidaan määrätä yhdessä muiden lääkkeiden kanssa KLL:n hoitoon. On hyvin tärkeää, että luet myös näiden lääkkeiden pakkausselosteet.

Kysy lääkäriltä neuvoa, jos sinulla on kysyttävää jostakin lääkkeestäsi.

Raskaus ja imetys

- **Zydelig-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.** Tämän lääkkeen turvallisuudesta raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja.
- Vältä raskaaksi tulemista **käyttämällä luotettavaa ehkäisymenelmää** Zydelig-hoidon aikana ja 1 kuukauden ajan viimeisen hoidon jälkeen.
- **Zydelig saattaa heikentää ehkäisytablettien ja asennettujen hormoniehkäisyvalmisteiden tehoa.** Sinun on käytettävä ehkäisyyn lisäksi mekaanista ehkäisyä, kuten kondomia tai kierukkaa Zydelig-hoidon aikana ja 1 kuukauden ajan viimeisen hoidon jälkeen.
- **Jos tulet raskaaksi, kerro siitä lääkärille välittömästi.**

Älä imetä Zydelig-hoidon aikana. Jos imetät parhaillaan, keskustele lääkärin kanssa ennen hoidon aloittamista. Ei tiedetä, erittykö Zydelig-valmisteen vaikuttava aine ihmisen rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zydelig ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

3. Miten Zydelig-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on 150 mg suun kautta otettuna kahdesti päivässä. Lääkäri saattaa kuitenkin pienentää tätä annosta 100 mg:aan kahdesti päivässä, jos sinulla ilmenee tiettyjä haittavaikutuksia.

Zydelig voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Tabletti on nieltävä kokonaisena. Älä pureskele tai murskaa tablettia. Kerro lääkärille, jos tablettien nieleminen on sinulle vaikeaa.

Jos otat enemmän Zydelig-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa Zydelig-valmistetta enemmän kuin sinulle määrätyn annoksen, tämän lääkkeen haittavaikutusten riski on suurempi (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).

Ota yhteys lääkäriin tai lähimpään ensiapuasemaan välittömästi. Pidä purkki ja tämä pakkausseloste mukana, jotta sinun on helpompi kuvailla mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Zydelig-valmistetta

Varo jättämästä väliin yhtäkään Zydelig-annosta. Jos unohdat ottaa annoksen ja alle 6 tuntia on kulunut tavanomaisesta ottamisajankohdasta, ota unohtunut annos välittömästi. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan. Jos unohdat ottaa annoksen ja yli 6 tuntia on kulunut tavanomaisesta ottamisajankohdasta, odota ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Älä lopeta Zydelig-valmisteen ottamista

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista, ellei lääkäri ole neuvonut tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset saattavat olla vakavia.

LOPETA Zydelig-valmisteen ottaminen ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista:

- punertavat läiskät keholla, pienet tarkkarajaiset ihonvärin muutokset, joiden keskellä on usein rakkuloita, ihon kuoriutuminen, suun, kurkun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumat. Näitä vakavia rakkuloivia ihoreaktioita voi edeltää kuume ja flunssankaltaiset oireet (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- laajalle levinnyt ihottuma, korkea kuume ja laajentuneet imusolmukkeet (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)).

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(voivat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- ripuli/paksusuolen tulehdus
- ihottuma
- valkosolujen määrän muutokset
- infektiot
- kuume

Verikokeissa voi myös näkyä:

- veren kohonneita maksaentsyymipitoisuuksia

Yleiset haittavaikutukset

(voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- keuhkotulehdus
- maksavaurio

Verikokeissa voidaan havaita myös:

- veren kohonneita rasvapitoisuuksia

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zydelig-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zydelig sisältää

- **Vaikuttava aine on** idelalisibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg idelalisibia.

- **Muut aineet ovat:**

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa (E463), kroskarmelloosinatrium, natriumtärkkelysglykolaatti, magnesiumstearaatti.

Tabletin päällys:

Polyvinyylialkoholi (E1203), makrogoli 3350 (E1521), titaanidioksidi (E171), talkki (E553B), punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikeita tabletteja, joissa on yhdellä puolella merkintä "GSI" ja toisella puolella merkintä "150".

Seuraavia pakkauskokoja on saatavilla: ulkopakkaus, jossa on 1 muovipurkki, joka sisältää 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
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 SRL-BV
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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.