

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zydelig 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg idelalisib.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 0,1 mg sunset yellow FCF (E110) (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Πορτοκαλί, ωοειδούς σχήματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαστάσεων 9,7 mm επί 6,0 mm, χαραγμένο με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «100» στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zydelig ενδείκνυται σε συνδυασμό με rituximab για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ):

- οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4) ή
- ως θεραπεία πρώτης γραμμής υπό την παρουσία έλλειψης του 17p ή μετάλλαξης του TP53 σε ασθενείς οι οποίοι δεν είναι επιλέξιμοι για οποιεσδήποτε άλλες θεραπείες (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Zydelig ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με οξζώδες λέμφωμα (FL) το οποίο είναι ανθεκτικό σε δύο προηγούμενες γραμμές θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Zydelig θα πρέπει να διεξάγεται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg idelalisib δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Zydelig εντός 6 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση για περισσότερο από 6 ώρες, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

#### Τροποποίηση της δόσης

##### *Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες*

Η θεραπεία με το Zydelig πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση αύξησης των αμινοτρανσφερασών Βαθμού 3 ή 4 (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης [ALT]/ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST] > 5 x το

ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]). Μόλις οι τιμές επιστρέψουν σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερα (ALT/AST  $\leq 3 \times$  ULN), η θεραπεία μπορεί να αρχίσει εκ νέου στα 100 mg δύο φορές την ημέρα.

Εάν το συμβάν δεν επανεμφανιστεί, η δόση μπορεί να κλιμακωθεί εκ νέου στα 150 mg δύο φορές την ημέρα κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού.

Εάν το συμβάν επανεμφανιστεί, η θεραπεία με το Zydelig πρέπει να αναστέλλεται μέχρι οι τιμές να επιστρέψουν σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερα, μετά από το οποίο μπορεί να εξεταστεί ή εκ νέου έναρξη στα 100 mg δύο φορές την ημέρα κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

#### *Διάρροια/κολίτιδα*

Η θεραπεία με το Zydelig πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση διάρροιας/κολίτιδας Βαθμού 3 ή 4. Μόλις η διάρροια/κολίτιδα επιστρέψει σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερα, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει εκ νέου στα 100 mg δύο φορές την ημέρα. Εάν η διάρροια/κολίτιδα δεν επανεμφανιστεί, η δόση μπορεί να κλιμακωθεί εκ νέου στα 150 mg δύο φορές την ημέρα κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού (βλ. παράγραφο 4.8).

#### *Πνευμονίτιδα*

Η θεραπεία με το Zydelig πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση πιθανολογούμενης πνευμονίτιδας. Άπαξ η πνευμονίτιδα έχει επιλυθεί και εάν είναι κατάλληλη η επανάληψη της θεραπείας, μπορεί να εξεταστεί συνέχιση της θεραπείας στα 100 mg δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία με Zydelig πρέπει να διακοπεί οριστικά σε περίπτωση μέτριας ή σοβαρής συμπτωματικής πνευμονίτιδας ή οργανούμενης πνευμονίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

#### *Εξάνθημα*

Η θεραπεία με το Zydelig πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση εξανθήματος Βαθμού 3 ή 4. Μόλις το εξάνθημα επιστρέψει σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερα, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει εκ νέου στα 100 mg δύο φορές την ημέρα. Εάν το εξάνθημα δεν επανεμφανιστεί, η δόση μπορεί να κλιμακωθεί εκ νέου στα 150 mg δύο φορές την ημέρα κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού (βλ. παράγραφο 4.8).

#### *Ουδετεροπενία*

Η θεραπεία με το Zydelig θα πρέπει να αναστέλλεται στους ασθενείς ενόσω ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) βρίσκεται κάτω από 500 ανά  $\text{mm}^3$ . Ο ANC θα πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον κάθε εβδομάδα μέχρι ο ANC να είναι  $\geq 500$  ανά  $\text{mm}^3$  οπότε η η θεραπεία μπορεί να αρχίσει εκ νέου στα 100 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

ANC 1.000 έως < 1.500/ $\text{mm}^3$	ANC 500 έως < 1.000/ $\text{mm}^3$	ANC < 500/ $\text{mm}^3$
Διατήρηση της δοσολογίας του Zydelig.	Διατήρηση της δοσολογίας του Zydelig.  Παρακολούθηση του ANC τουλάχιστον κάθε εβδομάδα.	Διακοπή της δοσολογίας του Zydelig.  Παρακολούθηση του ANC τουλάχιστον κάθε εβδομάδα μέχρι ο ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ , στη συνέχεια η δοσολογία του Zydelig μπορεί να συνεχιστεί στα 100 mg δύο φορές την ημέρα.

#### *Ειδικοί πληθυσμοί*

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται ειδική προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας  $\geq 65$  ετών) (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά την έναρξη της θεραπείας με το Zydelig σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αλλά συνιστάται εντατικοποιημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να γίνουν δοσολογικές συστάσεις για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Zydelig σε αυτόν τον πληθυσμό και συνιστάται εντατικοποιημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Zydelig σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το Zydelig προορίζεται για από στόματος χρήση. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να καταπίνουν το δισκίο ολόκληρο. Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο δεν πρέπει να μασιέται ή να συνθλίβεται. Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Σοβαρές λοιμώξεις

Η θεραπεία με το Zydelig δεν θα πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με οποιαδήποτε ένδειξη συνεχιζόμενης συστηματικής βακτηριακής, μυκητιασικής ή ιογενούς λοίμωξης.

Σοβαρές και θανατηφόρες λοιμώξεις έχουν συμβεί με την idelalisib, συμπεριλαμβανομένων ευκαιριακών λοιμώξεων όπως πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PJP) και κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Θα πρέπει επομένως να χορηγείται προφύλαξη για PJP σε όλους τους ασθενείς καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με idelalisib και για μια περίοδο 2 έως 6 μηνών μετά τη διακοπή. Η διάρκεια της προφύλαξης μετά τη θεραπεία πρέπει να βασίζεται στην κλινική κρίση και μπορεί να λαμβάνει υπόψη παράγοντες κινδύνου του ασθενούς όπως ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και παρατεταμένη ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αναπνευστικά σημεία και συμπτώματα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να αναφέρουν άμεσα τυχόν νέα αναπνευστικά συμπτώματα.

Συνιστάται τακτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για λοίμωξη από CMV σε ασθενείς με θετικές για CMV οροδιαγνωστικές εξετάσεις κατά την έναρξη της θεραπείας με idelalisib ή με άλλες ενδείξεις ιστορικού λοίμωξης από CMV. Οι ασθενείς με ιαμμία από CMV χωρίς συσχετιζόμενα κλινικά σημεία λοίμωξης από CMV πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Για ασθενείς με ενδείξεις ιαμμίας από CMV και κλινικά σημεία λοίμωξης από CMV, θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της idelalisib μέχρι να αντιμετωπιστεί η λοίμωξη. Εάν κριθεί ότι τα οφέλη από τη συνέχιση της idelalisib υπερτερούν των κινδύνων, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση προληπτικής θεραπείας για CMV.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) μετά από τη χρήση της idelalisib στο πλαίσιο προηγούμενων ή ταυτόχρονων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών που έχουν σχετιστεί με PML. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν ενδεχόμενη PML κατά τη διαφορική διάγνωση ασθενών με νέα ή επιδεινούμενα νευρολογικά, γνωσιακά ή συμπεριφορικά σημεία ή

συμπτώματα. Επί υποψίας ύπαρξης PML, θα πρέπει να πραγματοποιηθούν κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις και η θεραπεία θα πρέπει να ανασταλεί μέχρι να αποκλειστεί ενδεχόμενη PML. Σε περίπτωση αμφιβολίας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο παραπομπής σε νευρολόγο και η χρήση κατάλληλων διαγνωστικών μέτρων για την PML συμπεριλαμβανομένης της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) (κατά προτίμηση με σκιαγραφικό), της εξέτασης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού για τον εντοπισμό DNA του ιού JC και της επανάληψης των νευρολογικών αξιολογήσεων.

#### Ουδετεροπενία

Εμφανιζόμενη κατά τη θεραπεία ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4, συμπεριλαμβανομένης εμπύρετης ουδετεροπενίας, έχει παρουσιαστεί σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με idelalisib. Οι αριθμοί των αιμοσφαιρίων θα πρέπει να παρακολουθούνται σε όλους τους ασθενείς τουλάχιστον κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας με idelalisib και τουλάχιστον κάθε εβδομάδα στους ασθενείς ενόσω ο ANC είναι μικρότερος από 1.000 ανά mm<sup>3</sup> (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ηπατοτοξικότητα

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στην ALT και στην AST Βαθμού 3 και 4 (> 5 x ULN) σε κλινικές μελέτες της idelalisib. Έχουν επίσης υπάρξει αναφορές για ηπατοκυτταρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας. Οι αυξήσεις στις ηπατικές τρανσαμινάσες παρατηρήθηκαν γενικά εντός των πρώτων 12 εβδομάδων θεραπείας και ήταν αναστρέψιμες με τη διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Από τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία με idelalisib σε χαμηλότερη δόση, το 26% επανεμφάνισε αύξηση των επιπέδων ALT/AST. Η θεραπεία με Zydelig πρέπει να διακόπτεται σε περιπτώσεις όπου παρατηρείται αύξηση Βαθμού 3 ή 4 των επιπέδων ALT/AST και η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί σε χαμηλότερη δόση αφού οι τιμές επανέλθουν σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερα (ALT/AST ≤ 3 x ULN).

Η ALT, η AST και η ολική χολερυθρίνη πρέπει να παρακολουθούνται σε όλους τους ασθενείς κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας και στη συνέχεια όπως ενδείκνυται κλινικά. Εάν παρατηρηθούν αυξήσεις στην ALT και/ή στην AST Βαθμού 2 ή υψηλότερες, οι τιμές ALT, AST και ολικής χολερυθρίνης των ασθενών πρέπει να παρακολουθούνται σε εβδομαδιαία βάση μέχρι οι τιμές να επανέλθουν σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερα.

#### Διάρροια/κολίτιδα

Περιπτώσεις σοβαρής σχετιζόμενης με το φάρμακο κολίτιδας εμφανίστηκαν σχετικά καθυστερημένα (μήνες) μετά την έναρξη της θεραπείας, ορισμένες φορές με ταχεία επιδείνωση, αλλά επιλύθηκαν εντός μερικών εβδομάδων με τη διακοπή της δόσης και πρόσθετη συμπτωματική θεραπεία (π.χ. αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως εντερική βουδεσονίδη).

Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία από τη θεραπεία ασθενών με ιστορικό φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.

#### Πνευμονίτιδα και οργανούμενη πνευμονία

Περιπτώσεις πνευμονίτιδας και οργανούμενης πνευμονίας (ορισμένες με μοιραία έκβαση) έχουν αναφερθεί με την idelalisib. Σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν σοβαρά πνευμονικά συμβλήματα, η idelalisib θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να αξιολογείται για σχετική αιτιολογία. Εάν διαγνωστεί είτε μέτρια είτε σοβαρή συμπτωματική πνευμονίτιδα ή οργανούμενη πνευμονία, θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία και η idelalisib θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

#### Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστηματικού συνδρόμου (DRESS) παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση idelalisib. Περιστατικά συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) με θανατηφόρες εκβάσεις αναφέρθηκαν κατά την ταυτόχρονη χορήγηση idelalisib με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με τα εν λόγω σύνδρομα. Σε περίπτωση υπόνοιας συνδρόμου SJS, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) ή αντίδρασης στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστηματικού συνδρόμου (DRESS), η χρήση της idelalisib πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να αξιολογείται και να λαμβάνει κατάλληλη θεραπεία. Εάν η διάγνωση SJS, TEN ή DRESS επιβεβαιωθεί, η χορήγηση της idelalisib πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

### Επαγωγείς του CYP3A

Η έκθεση στην idelalisib μπορεί να μειωθεί όταν συγχωρηγείται με επαγωγείς του CYP3A, όπως ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, St. John's wort (*Hypericum perforatum*, υπερικό, βαλσαμόχορτο) ή καρβαμαζεπίνη. Δεδομένου ότι μια μείωση των συγκεντρώσεων της idelalisib στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα, η συγχωρήγηση του Zydelig με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

### Υποστρώματα του CYP3A

Ο κύριος μεταβολίτης της idelalisib, GS-563117, είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4. Συνεπώς, η idelalisib έχει τη δυνατότητα να αλληλεπιδρά με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ορού του άλλου προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.5). Όταν η idelalisib συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το άλλο προϊόν για τις συστάσεις σχετικά με τη συγχωρήγηση με αναστολείς του CYP3A4. Η ταυτόχρονη θεραπεία idelalisib με υποστρώματα του CYP3A με σοβαρές και/ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αλφουζοσίνη, αμιοδαρόνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, κουετιαπίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, σιλденаφίλη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη) θα πρέπει να αποφεύγεται και εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα που είναι λιγότερο ευαίσθητα στην αναστολή του CYP3A4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αν είναι δυνατόν.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Συνιστάται εντατικοποιημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία καθώς η έκθεση αναμένεται να είναι αυξημένη σε αυτόν τον πληθυσμό, ιδίως σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε κλινικές μελέτες με idelalisib. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Zydelig σε αυτόν τον πληθυσμό.

### Χρόνια ηπατίτιδα

Η idelalisib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια ενεργή ηπατίτιδα συμπεριλαμβανομένης της ιογενούς ηπατίτιδας. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Zydelig σε ασθενείς με ενεργή ηπατίτιδα.

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν άκρως αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ παίρνουν idelalisib και για 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να προσθέτουν μια μέθοδο φραγμού ως δεύτερη μορφή αντισύλληψης δεδομένου ότι προς το παρόν είναι άγνωστο εάν η idelalisib μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών.

### Έκδοχα

Το Zydelig περιέχει την αζωχρωστική ουσία sunset yellow FCF (E110), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η idelalisib μεταβολίζεται κυρίως μέσω της αλδεΐδο-οξειδάσης και σε μικρότερο βαθμό μέσω του CYP3A και γλυκουρονιδίωσης (UGT1A4). Ο κύριος μεταβολίτης της είναι το GS-563117, το οποίο δεν είναι φαρμακολογικά ενεργό. Η idelalisib και το GS-563117 είναι υποστρώματα της P-gp και της BCRP.

### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της idelalisib

#### Επαγωγείς του CYP3A

Μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκων έδειξε ότι η συγχωρήγηση εφάπαξ δόσης 150 mg idelalisib με ριφαμπικίνη (έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A) οδήγησε σε ~75% μείωση στην AUC<sub>inf</sub> της idelalisib. Η συγχωρήγηση του Zydelig με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A, όπως

ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, βαλσαμόχορτο ή καρβαμαζεπίνη, θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Αναστολείς του CYP3A/P-gr*

Μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκων έδειξε ότι η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης 400 mg idelalisib με 400 mg μία φορά την ημέρα κετοконаζόλη (έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A, της P-gr και της BCRP) οδήγησε σε 26% αύξηση στην  $C_{max}$  και 79% αύξηση στην  $AUC_{inf}$  της idelalisib. Δεν θεωρείται αναγκαία η αρχική προσαρμογή της δόσης της idelalisib όταν χορηγείται με αναστολείς του CYP3A/P-gr, αλλά συνιστάται εντατικοποιημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### Επίδραση της idelalisib στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

##### *Υποστρώματα του CYP3A*

Ο κύριος μεταβολίτης της idelalisib, GS-563117, είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A. Μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκων έδειξε ότι η συγχορήγηση της idelalisib με μιδαζολάμη (ένα ευαίσθητο υποστρώμα του CYP3A) οδήγησε σε ~140% αύξηση στην  $C_{max}$  και ~440% αύξηση στην  $AUC_{inf}$  της μιδαζολάμης λόγω της αναστολής του CYP3A από το GS-563117. Η συγχορήγηση της idelalisib με υποστρώματα του CYP3A μπορεί να αυξήσει τη συστηματική τους έκθεση και να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική δράση τους και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. *In vitro*, η αναστολή του CYP3A4 ήταν μη αναστρέψιμη και ως εκ τούτου η επαναφορά στη φυσιολογική ενζυμική δραστηριότητα αναμένεται να χρειάζεται αρκετές ημέρες μετά τη διακοπή της χορήγησης της idelalisib.

Οι πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της idelalisib και συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A παρατίθενται στον Πίνακα 1 (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑»). Αυτός ο κατάλογος δεν είναι εξαντλητικός και προορίζεται να χρησιμεύσει μόνο ως καθοδήγηση. Γενικά, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το άλλο προϊόν για τις συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4).

**Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ της idelalisib και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A**

Φαρμακευτικό προϊόν	Αναμενόμενη επίδραση της idelalisib στα επίπεδα του φαρμάκου	Κλινικές συστάσεις κατά τη συγχορήγηση με idelalisib
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΑΛΦΑ 1-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</b>		
Αλφουζοσίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με αλφουζοσίνη.
<b>ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ</b>		
Φαιντανύλη, αλφεντανίλη, μεθαδόνη, βουπρενορφίνη/ναλοξόνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. αναπνευστική καταστολή, καταστολή).
<b>ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ</b>		
Αμιοδαρόνη, κινιδίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με αμιοδαρόνη ή κινιδίνη.
Βεπριδίλη, δισοπυραμίδη, λιδοκαΐνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση.
<b>ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		
Αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης, όπως δασατινίμπη και νιλοτινίμπη, επίσης βινκριστίνη και βινβλαστίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της ανοχής σε αυτούς τους αντικαρκινικούς παράγοντες.

<b>Φαρμακευτικό προϊόν</b>	<b>Αναμενόμενη επίδραση της idelalisib στα επίπεδα του φαρμάκου</b>	<b>Κλινικές συστάσεις κατά τη συγχορήγηση με idelalisib</b>
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b>		
Βαρφαρίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται να παρακολουθείται η διεθνής ομαλοποιημένη αναλογία (INR) κατά τη συγχορήγηση και μετά τη διακοπή της θεραπείας με idelalisib.
<b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Καρβαμαζεπίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του αντιεπιληπτικού φαρμάκου.
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>		
Τραζοδόνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται η προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης του αντικαταθλιπτικού και η παρακολούθηση για την ανταπόκριση στο αντικαταθλιπτικό.
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ</b>		
Κολχικίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Ενδέχεται να απαιτούνται μειώσεις της δόσης της κολχικίνης. Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με κολχικίνη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.
<b>ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ</b>		
Αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών.
<b>ΑΝΤΙΛΟΙΜΩΔΗ</b>		
<b>Αντιμυκητιασικά</b>		
Κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση.
<b>Αντιμυκοβακτηριακά</b>		
Ριφαμπουτίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται αυξημένη παρακολούθηση για σχετιζόμενες με τη ριφαμπουτίνη ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας και της ραγοειδίτιδας.
<b>Αναστολείς πρωτεάσης του HCV</b>		
Μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση.



<b>Φαρμακευτικό προϊόν</b>	<b>Αναμενόμενη επίδραση της idelalisib στα επίπεδα του φαρμάκου</b>	<b>Κλινικές συστάσεις κατά τη συγχορήγηση με idelalisib</b>
<b>Μακρολιδικά αντιβιοτικά</b>		
Κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της κλαριθρομυκίνης για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 60-90 ml/min). Συνιστάται κλινική παρακολούθηση για ασθενείς με CrCl < 90 ml/min. Για ασθενείς με CrCl < 60 ml/min, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά αντιβακτηριακά.  Συνιστάται κλινική παρακολούθηση για την τελιθρομυκίνη.
<b>ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ/ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Κουετιαπίνη, πιμοζίδη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με κουετιαπίνη ή πιμοζίδη.  Μπορούν να εξεταστούν εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως ολανζαπίνη.
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ</b>		
Βοσεντάνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Απαιτείται προσοχή και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σχετιζόμενη με τη βοσεντάνη τοξικότητα.
<b>ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ ΤΗΣ ΕΡΥΣΙΒΩΔΟΥΣ ΟΛΥΡΑΣ</b>		
Εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη.
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ</b>		
Σισαπρίδη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με σισαπρίδη.
<b>ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ</b>		
Εισπνεόμενα/ρινικά κορτικοστεροειδή: Βουδεσονίδη, φλουτικαζόνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση.
Από του στόματος βουδεσονίδη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση για αυξημένα σημεία/συμπτώματα των επιδράσεων των κορτικοστεροειδών.

Φαρμακευτικό προϊόν	Αναμενόμενη επίδραση της idelalisib στα επίπεδα του φαρμάκου	Κλινικές συστάσεις κατά τη συγχορήγηση με idelalisib
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG CO-A ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ</b>		
Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη.
Ατορβαστατίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση και μπορεί να εξεταστεί χαμηλότερη δόση έναρξης της ατορβαστατίνης. Εναλλακτικά, μπορεί να εξεταστεί η αλλαγή σε πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη ή πιταβαστατίνη.
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
Κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται θεραπευτική παρακολούθηση.
<b>ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΣ ΒΗΤΑ ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ</b>		
Σαλμετερόλη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Η συγχορήγηση σαλμετερόλης και idelalisib δεν συνιστάται. Ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών συσχετιζόμενων με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένης της επιμήκυνσης του QT, αισθήματος παλμών και φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας.
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ</b>		
Σιλденаφίλη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση: Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με σιλденаφίλη.
Ταδαλαφίλη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Απαιτείται προσοχή, συμπεριλαμβανομένης της περίπτωσης να εξεταστεί η μείωση της δόσης, όταν συγχορηγείται η ταδαλαφίλη με την idelalisib.  Για στυτική δυσλειτουργία:
Σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και μπορεί να εξεταστεί η μείωση της δόσης κατά τη συνταγογράφηση της σιλденаφίλης ή της ταδαλαφίλης με την idelalisib, με αυξημένη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Φαρμακευτικό προϊόν	Αναμενόμενη επίδραση της idelalisib στα επίπεδα του φαρμάκου	Κλινικές συστάσεις κατά τη συγχορήγηση με idelalisib
<b>ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ</b>		
Μιδαζολάμη (από του στόματος), τριαζολάμη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με μιδαζολάμη (από του στόματος) ή τριαζολάμη.
Βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, ζολπιδέμη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται παρακολούθηση της συγκέντρωσης των ηρεμιστικών/υπνωτικών και μπορεί να εξεταστεί μείωση της δόσης.

#### *Υποστρώματα του CYP2C8*

*In vitro*, η idelalisib κατέδειξε τόσο αναστολή όσο και επαγωγή του CYP2C8, αλλά δεν είναι γνωστό εάν αυτό μεταφράζεται σε μια *in vivo* επίδραση στα υποστρώματα του CYP2C8. Συνιστάται προσοχή εάν το Zydelig χρησιμοποιείται μαζί με φάρμακα με στενό θεραπευτικό δείκτη τα οποία είναι υποστρώματα του CYP2C8 (πακλιταξέλη).

#### *Υποστρώματα επαγωγίμων ενζύμων (π.χ. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 και UGT)*

*In vitro*, η idelalisib ήταν επαγωγέας διαφόρων ενζύμων και ο κίνδυνος για μειωμένη έκθεση και ως εκ τούτου μειωμένη αποτελεσματικότητα για τα υποστρώματα επαγωγίμων ενζύμων, όπως CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 και UGT δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνιστάται προσοχή εάν το Zydelig χρησιμοποιείται μαζί με φάρμακα με στενό θεραπευτικό δείκτη τα οποία είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων (βαρφαρίνη, φαινυτοΐνη, S-μεφαινυτοΐνη).

#### *Υποστρώματα των BCRP, OATP1B1, OATP1B3 και P-gp*

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων idelalisib 150 mg δύο φορές την ημέρα σε υγιή άτομα είχε ως αποτέλεσμα συγκρίσιμες εκθέσεις για τη ροσουβαστατίνη (AUC 90% CI: 87, 121) και τη διγοξίνη (AUC 90% CI: 98, 111), υποδεικνύοντας απουσία κλινικά σχετικής αναστολής των BCRP, OATP1B1/1B3 ή της συστηματικής P-gp από την idelalisib. Ο κίνδυνος για αναστολή της P-gp στο γαστρεντερικό σωλήνα, ο οποίος θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη έκθεση ευαίσθητων υποστρωμάτων για την εντερική P-gp, όπως ετεξλική δαβιγατράνη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / αντισύλληψη

Με βάση ευρήματα σε ζώα, η idelalisib μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο. Οι γυναίκες θα πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενώ παίρνουν το Zydelig και για 1 μήνα μετά τη λήξη της θεραπείας. Ως εκ τούτου, γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν άκρως αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ παίρνουν το Zydelig και για 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Προς το παρόν είναι άγνωστο εάν η idelalisib μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών και ως εκ τούτου οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να προσθέτουν μια μέθοδο φραγμού ως δεύτερη μορφή αντισύλληψης.

#### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της idelalisib σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Zydelig δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η idelalisib και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με Zydelig.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τους ανθρώπους για την επίδραση της idelalisib στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν το δυναμικό για επιβλαβείς επιδράσεις της idelalisib στη γονιμότητα και την εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Zydelig δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε δύο μελέτες Φάσης 3 (μελέτη 312-0116 και μελέτη 312-0119) και έξι μελέτες Φάσης 1 και 2. Η μελέτη 312-0116 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στην οποία 110 άτομα με ΧΛΛ που είχε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, έλαβαν idelalisib + rituximab. Επιπλέον, 86 άτομα από αυτήν τη μελέτη τα οποία τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο + rituximab συνέχισαν για να λάβουν idelalisib ως μονοπαραγοντική θεραπεία σε μια μελέτη επέκτασης (μελέτη 312-0117). Η μελέτη 312-0119 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη στην οποία 173 άτομα με ΧΛΛ που είχε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία έλαβαν idelalisib + ofatumumab. Οι μελέτες Φάσης 1 και 2 αξιολόγησαν την ασφάλεια της idelalisib σε ένα σύνολο 536 ατόμων με αιματολογικές κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένων 400 ατόμων που έλαβαν idelalisib (οποιαδήποτε δόση) ως μονοθεραπεία και 136 ατόμων που έλαβαν idelalisib σε συνδυασμό με ένα αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα (rituximab ή ofatumumab).

### Συνοπτικός κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν με την idelalisib μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με αντι-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα (rituximab ή ofatumumab) παρέχονται στον Πίνακα 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε άτομα με αιματολογικές κακοήθειες που έλαβαν idelalisib, καθώς και μετεγκριτικά**

Ενέργεια	Οποιοδήποτε βαθμού	Βαθμού ≥ 3
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>		
Λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας από <i>Pneumocystis jirovecii</i> και CMV)*	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>		
Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λεμφοκυττάρωση**	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>		
Πνευμονίτιδα	Συχνές	Συχνές
Οργανώμενη πνευμονία****	Όχι συχνές	Όχι συχνές
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>		
Διάρροια/κολίτιδα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>		
Αυξημένη τρανσαμινάση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ηπατοκυτταρική βλάβη	Συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>		
Εξάνθημα***	Πολύ συχνές	Συχνές
Σύνδρομο Stevens-Johnson/ τοξική επιδερμική νεκρόλυση****	Σπάνιες	Σπάνιες
Αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS)****	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>		
Πυρεξία	Πολύ συχνές	Συχνές
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>		
Αυξημένα τριγλυκερίδια	Πολύ συχνές	Συχνές

\* Που αποτελούνται από ευκαιριακές λοιμώξεις καθώς και βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις όπως πνευμονία, βρογχίτιδα και σηψαιμία.

\*\* Η επαγόμενη από την idelalisib λεμφοκυττάρωση δεν θα πρέπει να θεωρείται προοδευτική νόσος απουσία άλλων κλινικών ευρημάτων (βλ. παράγραφο 5.1).

\*\*\* Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: γενικευμένη αποφολιδωτική δερματίτιδα, φαρμακευτικό εξάνθημα, εξάνθημα, ερυθριματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, φουσαλιδώδες εξάνθημα, βλατίδα, πλάκα δέρματος και αποφολιδωτικό εξάνθημα.

\*\*\*\* Παρατηρήθηκε σε μετεγκριτικά δεδομένα

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4)*

Υψηλότερες συχνότητες λοιμώξεων συνολικά, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων Βαθμού 3 και 4, παρατηρήθηκαν στα σκέλη της idelalisib σε σύγκριση με τα σκέλη ελέγχου των κλινικών μελετών της idelalisib. Οι λοιμώξεις που παρατηρήθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα ήταν λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος και συμβάντα σηψαιμίας. Σε πολλές περιπτώσεις, το παθογόνο δεν αναγνωρίστηκε· ωστόσο, μεταξύ εκείνων που αναγνωρίστηκαν ήταν τόσο συμβατικά όσο και ευκαιρικά παθογόνα, συμπεριλαμβανομένων των PJP και CMV. Σχεδόν όλες οι λοιμώξεις από PJP, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, εμφανίστηκαν υπό την απουσία προφύλαξης για PJP. Υπήρξαν περιπτώσεις PJP μετά τη διακοπή της θεραπείας με idelalisib.

### *Εξάνθημα*

Το εξάνθημα ήταν γενικά ήπιο έως μέτριο και οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 2,1% των ατόμων. Στις μελέτες 312-0116/0117 και 312-0119, εξάνθημα (αναφερόμενο ως γενικευμένη αποφολιδωτική δερματίτιδα, φαρμακευτικό εξάνθημα, εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, φυσαλιδώδες εξάνθημα, βλατίδα και πλάκα δέρματος) παρουσιάστηκε στο 31,1% των ατόμων που έλαβαν idelalisib + ένα αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα (rituximab ή ofatumumab) και στο 8,2% εκείνων που έλαβαν ένα αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα μόνο (rituximab ή ofatumumab). Από τα άτομα αυτά, 5,7% που έλαβαν idelalisib + ένα αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα (rituximab ή ofatumumab) και 1,5% που έλαβαν ένα αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα μόνο (rituximab ή ofatumumab) εμφάνισαν εξάνθημα Βαθμού 3, ενώ κανένα άτομο δεν εμφάνισε ανεπιθύμητη αντίδραση Βαθμού 4. Το εξάνθημα τυπικά αντιμετωπίστηκε με θεραπεία (π.χ. τοπικά και/ή από του στόματος στεροειδή, διφαινυδραμίνη) και διακοπή της δόσης για σοβαρές περιπτώσεις (βλ. παράγραφο 5.3, φωτοτοξικότητα).

### *Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4)*

Περιστατικά συνδρόμου SJS, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και αντίδρασης στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS) παρατηρήθηκαν κατά τη συγχρόνηση idelalisib και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με τα εν λόγω σύνδρομα (βενδαμυστίνη, rituximab, αλλοπουρινόλη, αμοξικιλίνη και σουλφαμεθοξαζόλη/τριμεθοπρίμη). SJS ή TEN εμφανίστηκαν εντός ενός μηνός από τον φαρμακευτικό συνδυασμό και προέκυψαν θανατηφόρες εκβάσεις.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με το Zydelig συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων, καθώς και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: **L01XX47**

#### Μηχανισμός δράσης

Η idelalisib αναστέλλει τη φωσφατιδυλνισιτόλη 3-κινάση p110δ (PI3Kδ), η οποία είναι υπερδραστήρια σε κακοήθειες των Β-κυττάρων και είναι σημαντική σε πολλαπλές οδούς σηματοδότησης που οδηγούν τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση, την παλιννόστηση και τη διατήρηση κακοήθων κυττάρων στους λεμφοειδείς ιστούς και στο μυελό των οστών. Η idelalisib είναι ένας επιλεκτικός αναστολέας της σύνδεσης της 5'-τριφωφορικής αδενοσίνης (ATP) στην καταλυτική περιοχή της PI3Kδ, οδηγώντας στην αναστολή της φωσφορυλίωσης της φωσφατιδυλνισιτόλης, ενός βασικού λιπιδίου δευτέρου αγγελιοφόρου και στην πρόληψη της φωσφορυλίωσης της Akt (πρωτεϊνική κινάση Β).

Η idelalisib επάγει την απόπτωση και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό σε κυτταρικές σειρές που προέρχονται από κακοήγη Β-κύτταρα και σε πρωτογενή καρκινικά κύτταρα. Μέσω της αναστολής

της σηματοδότησης μέσω των υποδοχέων χημειοκίνης CXCR4 και CXCR5, η οποία επάγεται από τις χημειοκίνες CXCL12 και CXCL13, αντίστοιχα, η idelalisib αναστέλλει την παλιννόστηση και τη διατήρηση των κακοήθων Β-κυττάρων στο μικροπεριβάλλον του όγκου, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοειδών ιστών και του μυελού των οστών.

Δεν έχουν προσδιοριστεί, βάσει κλινικών μελετών, μηχανιστικές εξηγήσεις για την ανάπτυξη αντοχής στη θεραπεία με idelalisib. Δεν προγραμματίζεται περαιτέρω διερεύνηση του θέματος αυτού σε τρέχουσες μελέτες κακοηθειών των Β-κυττάρων.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

#### *Ηλεκτροκαρδιογραφικές*

Η επίδραση της idelalisib (150 mg και 400 mg) στο διάστημα QT/QTc αξιολογήθηκε σε μια ελεγχόμενη με εικονικό και με σύνηθες φάρμακο (μοξιφλοξασίνη 400 mg) διασταυρούμενη μελέτη σε 40 υγιή άτομα. Σε δόση 2,7 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση, η idelalisib δεν επιμήκυνε το διάστημα QT/QTc (δηλ. < 10 ms).

#### *Λεμφοκυττάρωση*

Κατά την έναρξη της idelalisib, έχει παρατηρηθεί προσωρινή αύξηση στις τιμές των λεμφοκυττάρων (δηλ.  $\geq 50\%$  αύξηση από την έναρξη και απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων πάνω από 5.000/mcL). Αυτό παρουσιάζεται περίπου στα δύο τρίτα των ασθενών με ΧΛΛ οι οποίοι λαμβάνουν μονοθεραπεία με idelalisib και στο ένα τέταρτο των ασθενών με ΧΛΛ οι οποίοι λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία με idelalisib. Η εμφάνιση μεμονωμένης λεμφοκυττάρωσης εκδηλώνεται κατά κανόνα τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας με idelalisib και σχετίζεται συχνά με μείωση της λεμφαδενοπάθειας. Η παρατηρούμενη λεμφοκυττάρωση αποτελεί φαρμακοδυναμική επίδραση και δεν θα πρέπει να θεωρείται προοδευτική νόσος απουσία άλλων κλινικών ευρημάτων.

### Κλινική αποτελεσματικότητα στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

#### *Η idelalisib σε συνδυασμό με rituximab*

Η μελέτη 312-0116 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3, σε 220 άτομα με ΧΛΛ που είχε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, τα οποία απαιτούσαν θεραπεία αλλά δεν κρίνονταν κατάλληλα για κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν 8 κύκλους rituximab (πρώτος κύκλος στα 375 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος *body surface area* [BSA], επόμενοι κύκλοι στα 500 mg/m<sup>2</sup> BSA) σε συνδυασμό είτε με από του στόματος εικονικό φάρμακο δύο φορές την ημέρα είτε με idelalisib 150 mg λαμβανόμενο δύο φορές την ημέρα μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Η διάμεση ηλικία ήταν 71 έτη (εύρος: 47 έως 92) με το 78,2% των ατόμων άνω των 65 ετών, όπου 65,5% ήταν άνδρες και 90,0% ήταν λευκοί, 64,1% είχαν νόσο σταδίου III ή IV κατά Rai και 55,9% είχαν νόσο σταδίου C κατά Binet. Τα περισσότερα άτομα είχαν δυσμενείς κυτταρογενετικούς προγνωστικούς παράγοντες: 43,2% είχαν χρωμοσωμική έλλειψη του 17p και/ή μετάλλαξη της πρωτεΐνης όγκου 53 (TP53), ενώ 83,6% είχαν μη μεταλλαγμένα γονίδια για τη μεταβλητή περιοχή της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης (IGHV). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση της ΧΛΛ μέχρι την τυχαιοποίηση ήταν 8,5 έτη. Τα άτομα είχαν διάμεση βαθμολογία αθροιστικής κλίμακας αξιολόγησης της νόσου (*Cumulative Illness Rating Scale*, CIRIS) 8. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 3,0. Σχεδόν όλα τα άτομα (95,9%) είχαν λάβει προηγουμένως αντι-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα. Το κύριο τελικό σημείο ήταν επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS, *progression free survival*). Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στους Πίνακες 3 και 4. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρέχεται στην Εικόνα 1.

Σε σύγκριση με τη rituximab + εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με idelalisib + rituximab οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές και κλινικά σχετικές βελτιώσεις στη σωματική ευεξία, την κοινωνική ευεξία, τη λειτουργική ευεξία, καθώς και τις ειδικές για τη λευχαιμία υποκλίμακες των εργαλείων *Functional*

Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia (FACT-LEU) και σε στατιστικά σημαντικές και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις του άγχους, της κατάθλιψης και των συνήθων δραστηριοτήτων, όπως μετρώνται από το εργαλείο EuroQoL Five-Dimensions (EQ-5D).

**Πίνακας 3: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη 312-0116**

	<b>Idelalisib + R</b> N = 110	<b>Εικονικό φάρμακο + R</b> N = 110
<b>PFS</b> Διάμεση (μήνες) (95% CI)	19,4 (12,3 – NR)	6,5 (4,0 – 7,3)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,15 (0,09 – 0,24)	
Τιμή p	< 0,0001	
<b>ORR*</b> n (%) (95% CI)	92 (83,6%) (75,4 – 90,0)	17 (15,5%) (9,3 – 23,6)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	27,76 (13,40 – 57,49)	
Τιμή p	< 0,0001	
<b>LNR**</b> n/N (%) (95% CI)	102/106 (96,2%) (90,6 – 99,0)	7/104 (6,7%) (2,7 – 13,4)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	225,83 (65,56 – 777,94)	
Τιμή p	< 0,0001	
<b>OS<sup>^</sup></b> Διάμεση (μήνες) (95% CI)	NR (NR, NR)	20,8 (14,8 – NR)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,34 (0,19 – 0,60)	
Τιμή p	0,0001	

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, R: rituximab, n: αριθμός ανταποκρινόμενων ατόμων, N: αριθμός ατόμων ανά ομάδα, NR: δεν επετεύχθη (*not reached*). Οι αναλύσεις της PFS, του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης (ORR, *overall response rate*) και του ποσοστού ανταπόκρισης λεμφαδένων (LNR, *lymph node response rate*) βασίστηκαν στην αξιολόγηση από μια ανεξάρτητη επιτροπή επιθεώρησης (IRC).

\* Το ORR ορίζεται ως η αναλογία των ατόμων που πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση (CR, *complete response*) ή μερική ανταπόκριση (PR, *partial response*) με βάση τα κριτήρια ανταπόκρισης του *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, Εθνικό Γενικό Αντικαρκινικό Δίκτυο) του 2013 και τον Cheson (2012).

\*\* Το LNR ορίζεται ως η αναλογία των ατόμων που πέτυχαν  $\geq 50\%$  μείωση στο άθροισμα των γινομένων των μεγαλύτερων κατακόρυφων διαμέτρων των κύριων αλλοιώσεων. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μόνο άτομα που είχαν αξιολογήσεις κατά την έναρξη και  $\geq 1$  εκτιμήσιμες αξιολογήσεις μετά την έναρξη.

<sup>^</sup> Η ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS, *overall survival*) περιλαμβάνει δεδομένα από άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο + R στη μελέτη 312-0116 και ακολούθως έλαβαν idelalisib σε μια μελέτη επέκτασης, με βάση την ανάλυση του πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία (*intent-to-treat*).

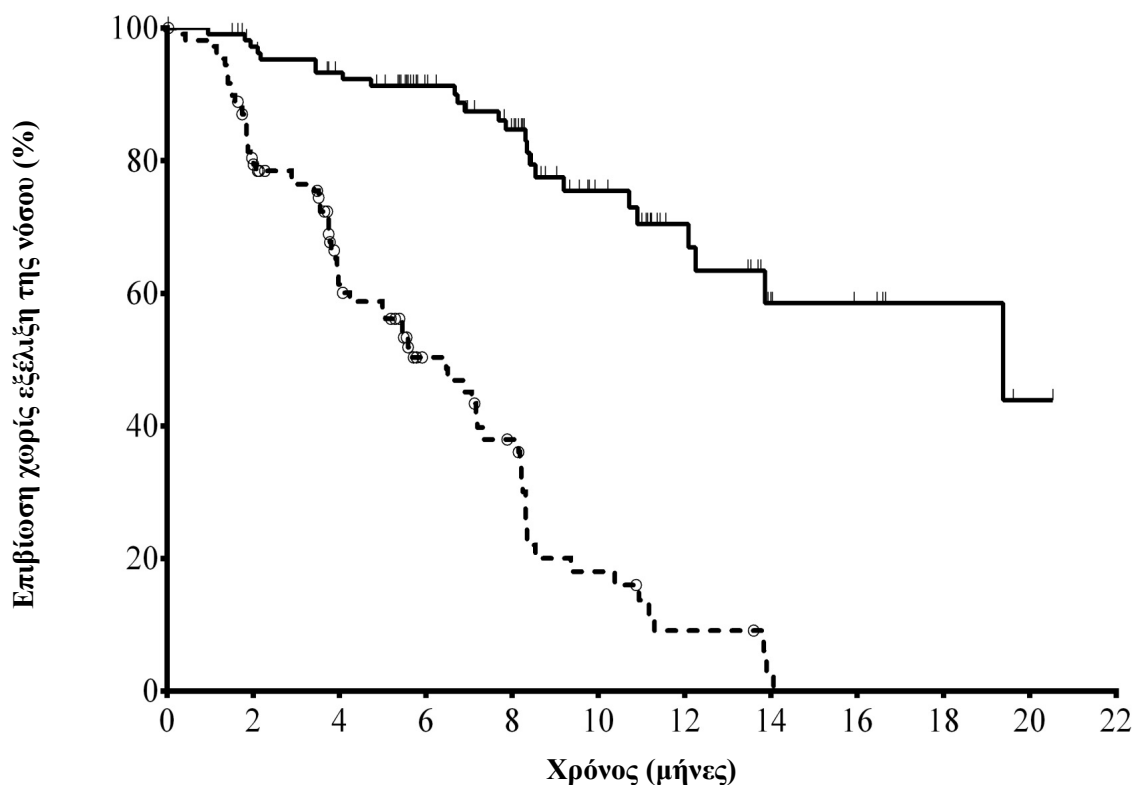
**Πίνακας 4: Περίληψη της PFS και των ποσοστών ανταπόκρισης σε προκαθορισμένες υποομάδες από τη μελέτη 312-0116**

	<b>Idelalisib + R</b>	<b>Εικονικό φάρμακο + R</b>
<b>Έλλειψη του 17p/μετάλλαξη του TP53</b>	<b>N = 46</b>	<b>N = 49</b>
PFS διάμεση (μήνες) (95% CI)	NR (12,3 – NR)	4,0 (3,7 – 5,7)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,13 (0,07 – 0,27)	
ORR (95% CI)	84,8% (71,1 – 93,7)	12,2% (4,6 – 24,8)
<b>Χωρίς μετάλλαξη IGHV</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
PFS διάμεση (μήνες) (95% CI)	19,4 (13,9 – NR)	5,6 (4,0 – 7,2)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,14 (0,08 – 0,23)	
ORR (95% CI)	82,4% (73,0 – 89,6)	15,1% (8,5 – 24,0)
<b>Ηλικία <math>\geq 65</math> ετών</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
PFS διάμεση (μήνες) (95% CI)	19,4 (12,3 – NR)	5,7 (4,0 – 7,3)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,14 (0,08 – 0,25)	
ORR (95% CI)	84,3% (75,0 – 91,1)	16,9% (9,5 – 26,7)

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, R: rituximab, N: αριθμός ατόμων ανά ομάδα, NR: δεν επετεύχθη (*not reached*)



**Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS από τη μελέτη 312-0116 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



N σε κίνδυνο (Συμβάντα)

Idelalisib + R 110 (0) 101 (3) 93 (7) 73 (9) 59 (14) 31 (19) 20 (21) 9 (24) 7 (24) 4 (24) 1 (25) 0 (25)  
 Εικονικό φάρμακο + 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)

Συνεχής γραμμή: idelalisib + R (N = 110), διακεκομμένη γραμμή: εικονικό φάρμακο + R (N = 110)

R: rituximab; N: αριθμός ατόμων ανά ομάδα

Η ανάλυση της PFS βασίστηκε στην αξιολόγηση από μια IRC. Για άτομα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου + R, η περίληψη περιλαμβάνει δεδομένα μέχρι την πρώτη δοσολογία της idelalisib σε μια μελέτη επέκτασης.

Στη μελέτη 101-08/99 εντάχθηκαν 64 άτομα με ΧΛΛ χωρίς προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων 5 ατόμων με λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (ΛΜΛ). Τα άτομα έλαβαν idelalisib 150 mg δύο φορές την ημέρα και rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> BSA την εβδομάδα για 8 δόσεις. Το ORR ήταν 96,9%, με 12 CR (18,8%) και 50 PR (78,1%), συμπεριλαμβανομένων 3 CR και 6 PR σε άτομα με έλλειψη του 17p και/ή μετάλλαξη του TP53 και 2 CR και 34 PR σε άτομα με IGHV χωρίς μετάλλαξη. Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (DOR, *duration of response*) δεν επετεύχθη.

#### *H idelalisib σε συνδυασμό με ofatumumab*

Η μελέτη 312-0119 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων μελέτη Φάσης 3 σε 261 άτομα με ΧΛΛ που είχε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία τα οποία είχαν μετρήσιμη λεμφαδενοπάθεια, απαιτούσαν θεραπεία και παρουσίασαν εξέλιξη της ΧΛΛ < 24 μήνες από την ολοκλήρωση της τελευταίας προηγούμενης θεραπείας. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν idelalisib 150 mg δις ημερησίως και 12 εγχύσεις ofatumumab για 24 εβδομάδες ή 12 εγχύσεις μόνο ofatumumab για 24 εβδομάδες. Η πρώτη έγχυση ofatumumab χορηγήθηκε σε δόση 300 mg και συνεχίστηκε είτε σε δόση 1.000 mg στην ομάδα idelalisib + ofatumumab ή σε δόση 2.000 mg στην ομάδα μόνο ofatumumab μία φορά την εβδομάδα για 7 δόσεις και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες για 4 δόσεις. Η idelalisib ελήφθη μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Η διάμεση ηλικία ήταν 68 έτη (εύρος: 61 έως 74) με το 64,0% των ατόμων άνω των 65 ετών, όπου 71,3% ήταν άνδρες και 84,3% ήταν λευκοί, 63,6% είχαν νόσο σταδίου III ή IV κατά Rai και 58,2%

είχαν νόσο σταδίου C κατά Binet. Τα περισσότερα άτομα είχαν δυσμενείς κυτταρογενετικούς προγνωστικούς παράγοντες: 39,5% είχαν χρωμοσωμική έλλειψη του 17p και/ή μετάλλαξη TP53, ενώ 78,5% είχαν μη μεταλλαγμένα γονίδια για IGHV. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 7,7 έτη. Τα άτομα είχαν διάμεση βαθμολογία CIRS 4. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 3,0. Το κύριο τελικό σημείο ήταν PFS. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στους Πίνακες 5 και 6. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρέχεται στην Εικόνα 2.

**Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b> N = 174	<b>Ofatumumab</b> N = 87
<b>PFS</b> Διάμεση (μήνες) (95% CI)	16,3 (13,6 – 17,8)	8,0 (5,7 – 8,2)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,27 (0,19 – 0,39)	
Τιμή P	< 0,0001	
<b>ORR*</b> n (%) (95% CI)	131 (75,3%) (68,2 – 81,5)	16 (18,4%) (10,9 – 28,1)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	15,94 (7,8 – 32,58)	
Τιμή P	< 0,0001	
<b>LNR**</b> n/N (%) (95% CI)	153/164 (93,3%) (88,3 – 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4 – 12,2)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	486,96 (97,91 – 2.424,85)	
Τιμή P	< 0,0001	
<b>OS</b> Διάμεση (μήνες) (95% CI)	20,9 (20,9, NR)	19,4 (16,9, NR)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,74 (0,44 – 1,25)	
Τιμή P	0,27	

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, O: ofatumumab, n: αριθμός ανταποκρινόμενων ατόμων, N: αριθμός ατόμων ανά ομάδα, NR: δεν επετεύχθη (*not reached*). Οι αναλύσεις της PFS, του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης (ORR, *overall response rate*) και του ποσοστού ανταπόκρισης λεμφαδένων (LNR, *lymph node response rate*) βασίστηκαν στην αξιολόγηση από μια ανεξάρτητη επιτροπή επιθεώρησης (IRC).

\* Το ORR ορίζεται ως η αναλογία των ατόμων που πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση (CR, *complete response*) ή μερική ανταπόκριση (PR, *partial response*) και διατήρησαν την ανταπόκρισή τους για τουλάχιστον 8 εβδομάδες.

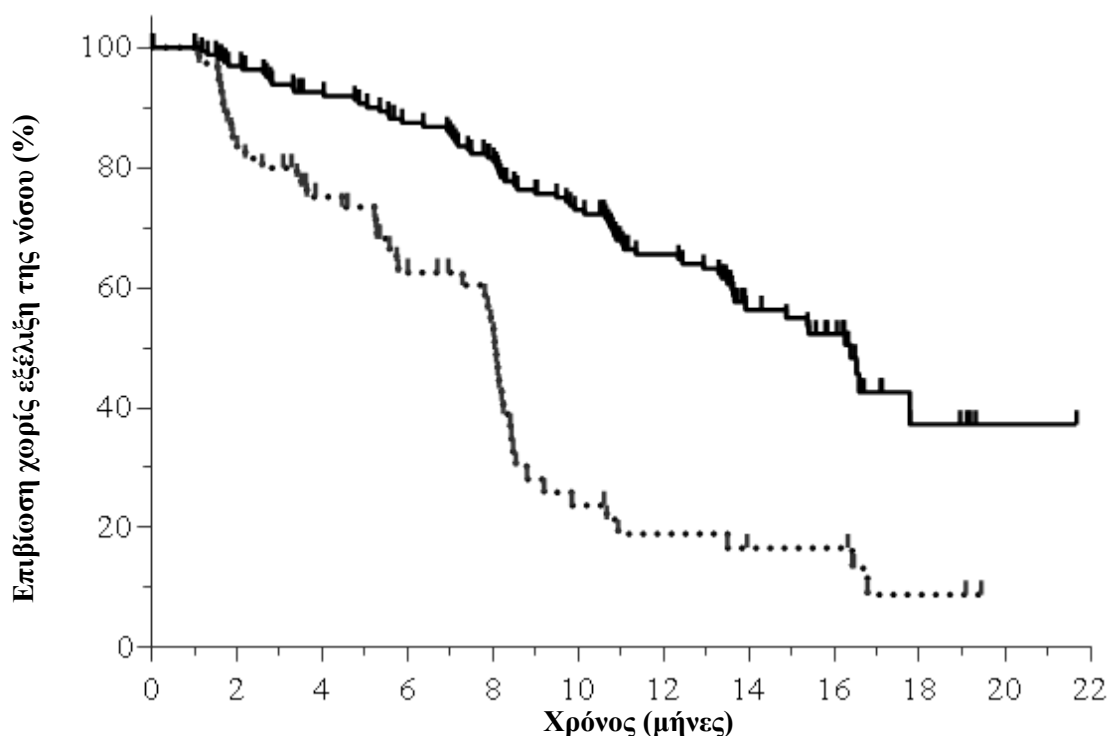
\*\* Το LNR ορίζεται ως η αναλογία των ατόμων που πέτυχαν  $\geq 50\%$  μείωση στο άθροισμα των γινομένων των μεγαλύτερων κατακόρυφων διαμέτρων των κύριων αλλοιώσεων. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μόνο άτομα που είχαν αξιολογήσεις κατά την έναρξη και  $\geq 1$  εκτιμήσιμες αξιολογήσεις μετά την έναρξη.

**Πίνακας 6: Περίληψη της PFS και των ποσοστών ανταπόκρισης σε προκαθορισμένες υποομάδες από τη μελέτη 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b>	<b>Ofatumumab</b>
<b>Έλλειψη του 17p/μετάλλαξη του TP53</b>	<b>N = 70</b>	<b>N = 33</b>
PFS διάμεση (μήνες) (95% CI)	13,7 (11,0 – 17,8)	5,8 (4,5 – 8,4)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,32 (0,18 – 0,57)	
ORR (95% CI)	72,9% (60,9 – 82,8)	15,2% (5,1 – 31,9)
<b>Χωρίς μετάλλαξη IGHV</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 68</b>
PFS διάμεση (μήνες) (95% CI)	14,9 (12,4 – 17,8)	7,3 (5,3 – 8,1)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,25 (0,17 – 0,38)	
ORR (95% CI)	74,5% (66,3 – 81,5)	13,2% (6,2 – 23,6)
<b>Ηλικία <math>\geq 65</math> ετών</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 60</b>
PFS διάμεση (μήνες) (95% CI)	16,4 (13,4 – 17,8)	8,0 (5,6 – 8,4)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,30 (0,19 – 0,47)	
ORR (95% CI)	72,0% (62,5 – 80,2)	18,3% (9,5 – 30,4)

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, O: ofatumumab, N: αριθμός ατόμων ανά ομάδα

**Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS από τη μελέτη 312-0119 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



N σε κίνδυνο (Συμβάντα)

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

Συνεχής γραμμή: idelalisib + O (N = 174), διακεκομμένη γραμμή: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab, N: αριθμός ατόμων ανά ομάδα

### Κλινική αποτελεσματικότητα στο οζώδες λέμφωμα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της idelalisib αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική κλινική μελέτη μονού σκέλους (μελέτη 101-09) που πραγματοποιήθηκε σε 125 άτομα με λέμφωμα μη-Hodgkin χαμηλού βαθμού κακοήθειας από B-κύτταρα (iNHL που περιλαμβάνει: FL, n = 72· ΛΜΛ, n = 28· λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα/μακροσφαιριναιμία Waldenström [LPL/WM], n = 10· και λέμφωμα οριακής ζώνης [MZL, *marginal zone lymphoma*], n = 15). Όλα τα άτομα ήταν ανθεκτικά στη rituximab και 124 από τα 125 άτομα ήταν ανθεκτικά σε τουλάχιστον έναν αλκυλιωτικό παράγοντα. Εκατόν δώδεκα (89,6%) άτομα ήταν ανθεκτικά στην τελευταία τους αγωγή πριν από την είσοδο στη μελέτη.

Από τα 125 άτομα που εντάχθηκαν, 80 (64%) ήταν άνδρες, η διάμεση ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος: 33 έως 87) και 110 (89%) ήταν λευκοί. Τα άτομα έλαβαν 150 mg idelalisib από του στόματος δύο φορές την ημέρα μέχρι να υπάρχουν ενδείξεις εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν το ORR οριζόμενο ως η αναλογία των ατόμων που πέτυχαν CR ή PR (με βάση τα αναθεωρημένα κριτήρια ανταπόκρισης για κακοήθες λέμφωμα [Cheson]) και, για άτομα με μακροσφαιριναιμία Waldenström, μια μικρή ανταπόκριση (MR, *minor response*) (με βάση την αξιολόγηση ανταπόκρισης για μακροσφαιριναιμία Waldenström [Owen]). Η DOR ήταν ένα δευτερεύον τελικό σημείο και καθορίστηκε ως ο χρόνος από την πρώτη τεκμηριωμένη ανταπόκριση (CR, PR ή MR) μέχρι την πρώτη τεκμηρίωση της εξέλιξης της νόσου ή θανάτου από οποιαδήποτε αιτία. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7: Περίληψη της αποτελεσματικότητας στη μελέτη 101-09 (αξιολόγηση IRC)**

Χαρακτηριστικό	Συνολική κούρτη iNHL (N=125) n (%)	Υποσύνολο FL (N=72) n (%)
ORR *	72 (57,6%)	40 (55,6%)
95% CI	48,4 – 66,4	43,4 – 67,3
Κατηγορία ανταπόκρισης*†		
CR	13 (10,4%)	12 (16,7%)
PR	58 (46,4%)	28 (38,9%)
Διάρκεια DOR (μήνες) (95% CI)	12,5 (7,4, 22,4)	11,8 (6,2, 26,9)
Διάρκεια PFS (μήνες) (95% CI)	11,1 (8,3, 14,0)	11,0 (8,0, 14,0)
Διάρκεια OS (μήνες) (95% CI)	48,6 (33,9, 71,7)	61,2 (38,1, NR)

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, n: αριθμός ανταποκρινόμενων ατόμων

NR: δεν επετεύχθη (*not reached*)

\* Ανταπόκριση όπως προσδιορίστηκε από μια ανεξάρτητη επιτροπή αναθεώρησης (IRC) όπου ORR = πλήρης ανταπόκριση (CR) + μερική ανταπόκριση (PR) + μικρή ανταπόκριση (MR, *minor response*) σε άτομα με WM.

† Στη συνολική κούρτη iNHL, 1 άτομο (0,6%) με WM είχε MR ως βέλτιστη συνολική ανταπόκριση

Η διάρκεια DOR για όλα τα άτομα ήταν 12,5 μήνες (12,5 μήνες για τα άτομα με ΔΜΛ, και 11,8 μήνες για τα άτομα με FL, 20,4 μήνες για τα άτομα με LPL/WM και 18,4 μήνες για τα άτομα με MZL). Μεταξύ των 122 ατόμων με μετρήσιμους λεμφαδένες τόσο κατά την έναρξη όσο και μετά την έναρξη, 71 άτομα (58,2%) πέτυχαν  $\geq 50\%$  μείωση από την έναρξη στο άθροισμα των γινομένων των διαμέτρων (SPD, *sum of the products of the diameters*) των κύριων αλλοιώσεων. Από τα 53 άτομα που δεν ανταποκρίθηκαν, 41 (32,8%) είχαν σταθερή νόσο, 10 (8,0%) είχαν εξέλιξη της νόσου και 2 (1,6%) ήταν μη αξιολογήσιμα. Η διάρκεια OS, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας παρακολούθησης και για τα 125 άτομα, ήταν 48,6 μήνες. Η διάρκεια OS, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας παρακολούθησης για όλα τα άτομα με FL, ήταν 61,2 μήνες.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την idelalisib σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία των νεοπλασμάτων από ώριμα Β-κύτταρα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης idelalisib, παρατηρήθηκαν ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 2 έως 4 ώρες μετά τη δόση υπό συνθήκες πρόσληψης τροφής και μετά από 0,5 έως 1,5 ώρες υπό κατάσταση νηστείας.

Μετά από χορήγηση 150 mg idelalisib δύο φορές την ημέρα, η μέση (εύρος)  $C_{max}$  και AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 1.953 (272, 3.905) ng/ml και 10.439 (2.349, 29.315) ng•h/ml για την idelalisib και 4.039 (669, 10.897) ng/ml και 39.744 (6.002, 119.770) ng•h/ml για το GS-563117, αντίστοιχα. Οι εκθέσεις πλάσματος ( $C_{max}$  και AUC) στην idelalisib είναι περίπου ανάλογες προς τη δόση μεταξύ 50 mg και 100 mg και λιγότερο ανάλογες προς τη δόση πάνω από τα 100 mg.

### Επιδράσεις της τροφής

Σε σχέση με την κατάσταση νηστείας, η χορήγηση μιας μορφής καψακίου (σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης) της idelalisib με ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά προκάλεσε καμία μεταβολή στην  $C_{max}$  και αύξηση κατά 36% στη μέση AUC<sub>inf</sub>. Η idelalisib μπορεί να χορηγηθεί χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η τροφή.

### Κατανομή

Η idelalisib συνδέεται κατά 93% έως 94% στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος σε συγκεντρώσεις που παρατηρούνται κλινικά. Ο μέσος λόγος συγκέντρωσης στο αίμα προς πλάσμα ήταν περίπου 0,5. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής για την idelalisib (μέσος) ήταν περίπου 96 l.

### Βιομετασχηματισμός

Η idelalisib μεταβολίζεται κυρίως μέσω της αλδεϋδο-οξειδάσης και σε μικρότερο βαθμό μέσω του CYP3A και του UGT1A4. Ο κύριος και μόνος κυκλοφορών μεταβολίτης, GS-563117, είναι αδρανής έναντι της PI3Kδ.

### Αποβολή

Η ημίσεια ζωή τελικής απέκκρισης της idelalisib ήταν 8,2 (εύρος: 1,9-37,2) ώρες και η φαινομενική κάθαρση της idelalisib ήταν 14,9 (εύρος: 5,1-63,8) l/h μετά την από του στόματος χορήγηση 150 mg idelalisib δύο φορές την ημέρα. Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 150 mg σημασμένης με [<sup>14</sup>C] idelalisib, περίπου 78% και 15% απεκκρίθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Αμετάβλητη idelalisib αποτελούσε το 23% της ολικής ραδιενέργειας που ανακτήθηκε στα ούρα σε διάρκεια 48 ωρών και το 12% της ολικής ραδιενέργειας που ανακτήθηκε στα κόπρανα σε διάρκεια 144 ωρών.

### In vitro δεδομένα αλληλεπιδράσεων

*In vitro* δεδομένα έδειξαν ότι η idelalisib δεν είναι αναστολέας των μεταβολικών ενζύμων CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A ή UGT1A1 ή των μεταφορέων OAT1, OAT3 ή OCT2.

Το GS-563117 δεν είναι αναστολέας των μεταβολικών ενζύμων CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή UGT1A1 ή των μεταφορέων P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ή OCT2.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Φύλο και φυλή

Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού έδειξαν ότι το φύλο και η φυλή δεν είχαν καμία κλινικά σχετική επίδραση στις εκθέσεις στην idelalisib ή στο GS-563117.

#### Ηλικιωμένοι

Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού έδειξαν ότι η ηλικία δεν είχε καμία κλινικά σχετική επίδραση στις εκθέσεις στην idelalisib ή στο GS-563117, συμπεριλαμβανομένων ηλικιωμένων ατόμων (ηλικίας 65 ετών και άνω), σε σύγκριση με νεότερα άτομα.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Μια μελέτη της φαρμακοκινητικής και της ασφάλειας της idelalisib πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα και σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη CrCl 15 έως 29 ml/min). Μετά από εφάπαξ δόση των 150 mg, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές μεταβολές στις εκθέσεις στην idelalisib ή στο GS-563117 σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Μια μελέτη της φαρμακοκινητικής και της ασφάλειας της idelalisib πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα και σε άτομα με μέτρια (Κατηγορία Child-Pugh B) ή σοβαρή (Κατηγορία Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία. Μετά από εφάπαξ δόση των 150 mg, η AUC της idelalisib (ολική, δηλ. δεσμευμένη συν αδέσμευτη) ήταν ~60% υψηλότερη στη μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με αντίστοιχους μάρτυρες. Η AUC της idelalisib (αδέσμευτη), αφού ελήφθησαν υπόψη διαφορές στη δέσμευση σε πρωτεΐνες, ήταν ~80% (1,8 φορές) υψηλότερη στη μέτρια και ~152% (2,5 φορές) υψηλότερη στη σοβαρή δυσλειτουργία σε σύγκριση με αντίστοιχους μάρτυρες.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της idelalisib στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η idelalisib προκάλεσε λεμφοειδική εξάντληση στο σπλήνα, το θύμο, τους λεμφαδένες και το σχετιζόμενο με το έντερο λεμφοειδή ιστό. Γενικά, οι εξαρτώμενες από τα Β-λεμφοκύτταρα περιοχές επηρεάστηκαν περισσότερο από τις εξαρτώμενες από τα Τ-λεμφοκύτταρα περιοχές. Στους αρουραίους, η idelalisib έχει το δυναμικό να αναστείλει την αντισωματική Τ-κυτταρική εξαρτώμενη απόκριση. Ωστόσο, η idelalisib δεν ανέστειλε τη φυσιολογική απόκριση του ξενιστή στον *Staphylococcus aureus* και δεν επιδείνωσε τη μυελοκατασταλτική δράση της κυκλοφωσφαμίδης. Η idelalisib δεν θεωρείται ότι έχει ευρεία ανοσοκατασταλτική δράση.

Η idelalisib προκάλεσε φλεγμονώδεις μεταβολές σε αρουραίους και σκύλους. Σε μελέτες μέχρι 4 εβδομάδες σε αρουραίους και σκύλους, παρατηρήθηκε ηπατική νέκρωση σε εκθέσεις 7 και 5 φορές υψηλότερες από εκείνη του ανθρώπου με βάση την AUC, αντίστοιχα. Αυξήσεις των τρανσαμινασών ορού συσχετίστηκαν με ηπατική νέκρωση σε σκύλους, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σε αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκε ηπατική δυσλειτουργία ή χρόνιες αυξήσεις των τρανσαμινασών σε αρουραίους ή σκύλους σε μελέτες 13 εβδομάδων και μεγαλύτερης διάρκειας.

#### Γονοτοξικότητα

Η idelalisib δεν προκάλεσε μεταλλάξεις στη δοκιμασία μικροβιακής μεταλλαξιγένεσης (Ames), δεν ήταν κλαστογόνος στη δοκιμασία χρωμοσωμικών ανωμαλιών *in vitro* με χρήση ανθρόπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και δεν ήταν γονοτοξική σε *in vivo* δοκιμές μικροπυρήνα σε αρουραίους.

#### Καρκινογόνος δράση

Το δυναμικό καρκινογένεσης της idelalisib αξιολογήθηκε σε μία διαγονιδιακή RasH2 μελέτη σε ποντικούς διάρκειας 26 εβδομάδων και σε μια μελέτη διάρκειας 2 ετών σε αρουραίους. Η Idelalisib δεν εμφάνισε καρκινογόνο δράση σε εκθέσεις έως και 1,4 / 7,9 φορές (αρσενικό / θηλυκό) σε ποντικούς σε σύγκριση με την έκθεση σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες στους οποίους χορηγήθηκε η συνιστώμενη δόση των 150 mg δύο φορές την ημέρα. Αύξηση των όγκων των κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος σχετιζόμενη με τη δόση του φαρμάκου παρατηρήθηκε με χαμηλή επίπτωση σε αρσενικούς αρουραίους σε εκθέσεις έως και 0,4 φορές σε σύγκριση με την έκθεση σε ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση. Παρόμοιο εύρημα δεν παρατηρήθηκε σε θηλυκούς αρουραίους σε περιθώριο έκθεσης έως και 0,62 φορές.

#### Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη

Σε μια μελέτη ανάπτυξης των εμβρύων-κυνημάτων σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση, δυσπλασίες (απουσία ουραίων σπονδύλων και σε ορισμένες περιπτώσεις επίσης ιερών σπονδύλων), σκελετικές μεταβολές και χαμηλότερο σωματικό βάρος των εμβρύων. Δυσπλασίες παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις από 12 φορές την ανθρώπινη έκθεση με βάση την AUC. Οι επιδράσεις στην ανάπτυξη των εμβρύων-κυνημάτων δεν διερευνήθηκαν σε δεύτερο είδος.

Εκφύλιση των σπερματικών σωληναρίων στους όρχεις παρατηρήθηκε σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 2 έως 13 εβδομάδων σε σκύλους και αρουραίους, αλλά όχι σε μελέτες 26 εβδομάδων και μεγαλύτερης διάρκειας. Σε μια μελέτη γονιμότητας σε αρσενικούς αρουραίους, παρατηρήθηκαν μειώσεις στο βάρος της επιδιδυμίδας και των όρχεων, αλλά δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στις παραμέτρους ζευγαρώματος ή γονιμότητας, ούτε εκφυλισμός ή απώλεια της σπερματογένεσης. Η γονιμότητα των θηλυκών αρουραίων δεν επηρεάστηκε.

#### Φωτοτοξικότητα

Η αξιολόγηση του δυναμικού για φωτοτοξικότητα στην εμβρυϊκή ινοβλαστική κυτταρική σειρά ποντικού BALB/c 3T3 ήταν αμφίρροπη για την idelalisib λόγω κυτταροτοξικότητας στον *in vitro* προσδιορισμό. Ο μείζων μεταβολίτης, GS-563117, μπορεί να ενισχύσει τη φωτοτοξικότητα όταν τα κύτταρα εκτίθενται ταυτόχρονα στο UVA φως. Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος ότι η idelalisib, μέσω του μείζονος μεταβολίτη της, GS-563117, μπορεί να προκαλέσει φωτοευαισθησία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463)  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο άμυλο  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Τάλκης (E553B)  
Sunset yellow FCF (E110)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), κλεισμένη με πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, η οποία περιέχει 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και ένα πολυεστερικό σπείρωμα

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιάλη.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/938/001

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Σεπτεμβρίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 30 Απριλίου 2019

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zydelig 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg idelalisib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροζ, ωοειδούς σχήματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαστάσεων 10,0 mm επί 6,8 mm, χαραγμένο με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «150» στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zydelig ενδείκνυται σε συνδυασμό με rituximab για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ):

- οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4) ή
- ως θεραπεία πρώτης γραμμής υπό την παρουσία έλλειψης του 17p ή μετάλλαξης του TP53 σε ασθενείς οι οποίοι δεν είναι επιλέξιμοι για οποιεσδήποτε άλλες θεραπείες (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Zydelig ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με οζώδες λέμφωμα (FL) το οποίο είναι ανθεκτικό σε δύο προηγούμενες γραμμές θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Zydelig θα πρέπει να διεξάγεται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg idelalisib δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Zydelig εντός 6 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση για περισσότερο από 6 ώρες, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

#### Τροποποίηση της δόσης

##### *Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες*

Η θεραπεία με το Zydelig πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση αύξησης των αμινοτρανσφερασών Βαθμού 3 ή 4 (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης [ALT]/ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST] > 5 x το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]). Μόλις οι τιμές επιστρέψουν σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερα (ALT/AST ≤ 3 x ULN), η θεραπεία μπορεί να αρχίσει εκ νέου στα 100 mg δύο φορές την ημέρα.

Εάν το συμβάν δεν επανεμφανιστεί, η δόση μπορεί να κλιμακωθεί εκ νέου στα 150 mg δύο φορές την ημέρα κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού.

Εάν το συμβάν επανεμφανιστεί, η θεραπεία με το Zydelig πρέπει να αναστέλλεται μέχρι οι τιμές να επιστρέψουν σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερα, μετά από το οποίο μπορεί να εξεταστεί ή εκ νέου έναρξη στα 100 mg δύο φορές την ημέρα κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

#### *Διάρροια/κολίτιδα*

Η θεραπεία με το Zydelig πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση διάρροιας/κολίτιδας Βαθμού 3 ή 4. Μόλις η διάρροια/κολίτιδα επιστρέψει σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερα, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει εκ νέου στα 100 mg δύο φορές την ημέρα. Εάν η διάρροια/κολίτιδα δεν επανεμφανιστεί, η δόση μπορεί να κλιμακωθεί εκ νέου στα 150 mg δύο φορές την ημέρα κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού (βλ. παράγραφο 4.8).

#### *Πνευμονίτιδα*

Η θεραπεία με το Zydelig πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση πιθανολογούμενης πνευμονίτιδας. Απαξ η πνευμονίτιδα έχει επιλυθεί και εάν είναι κατάλληλη η επανάληψη της θεραπείας, μπορεί να εξεταστεί συνέχιση της θεραπείας στα 100 mg δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία με Zydelig πρέπει να διακοπεί οριστικά σε περίπτωση μέτριας ή σοβαρής συμπτωματικής πνευμονίτιδας ή οργανούμενης πνευμονίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

#### *Εξάνθημα*

Η θεραπεία με το Zydelig πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση εξανθήματος Βαθμού 3 ή 4. Μόλις το εξάνθημα επιστρέψει σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερα, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει εκ νέου στα 100 mg δύο φορές την ημέρα. Εάν το εξάνθημα δεν επανεμφανιστεί, η δόση μπορεί να κλιμακωθεί εκ νέου στα 150 mg δύο φορές την ημέρα κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού (βλ. παράγραφο 4.8).

#### *Ουδετεροπενία*

Η θεραπεία με το Zydelig θα πρέπει να αναστέλλεται στους ασθενείς ενόσω ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) βρίσκεται κάτω από 500 ανά mm<sup>3</sup>. Ο ANC θα πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον κάθε εβδομάδα μέχρι ο ANC να είναι  $\geq 500$  ανά mm<sup>3</sup> οπότε η η θεραπεία μπορεί να αρχίσει εκ νέου στα 100 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

ANC 1.000 έως < 1.500/mm <sup>3</sup>	ANC 500 έως < 1.000/mm <sup>3</sup>	ANC < 500/mm <sup>3</sup>
Διατήρηση της δοσολογίας του Zydelig.	Διατήρηση της δοσολογίας του Zydelig.  Παρακολούθηση του ANC τουλάχιστον κάθε εβδομάδα.	Διακοπή της δοσολογίας του Zydelig.  Παρακολούθηση του ANC τουλάχιστον κάθε εβδομάδα μέχρι ο ANC $\geq 500$ /mm <sup>3</sup> , στη συνέχεια η δοσολογία του Zydelig μπορεί να συνεχιστεί στα 100 mg δύο φορές την ημέρα.

#### *Ειδικοί πληθυσμοί*

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται ειδική προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας  $\geq 65$  ετών) (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά την έναρξη της θεραπείας με το Zydelig σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αλλά συνιστάται εντατικοποιημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να γίνουν δοσολογικές συστάσεις για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Zydelig σε αυτόν τον πληθυσμό και συνιστάται εντατικοποιημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Zydelig σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το Zydelig προορίζεται για από στόματος χρήση. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να καταπίνουν το δισκίο ολόκληρο. Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο δεν πρέπει να μασιέται ή να συνθλίβεται. Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Σοβαρές λοιμώξεις

Η θεραπεία με το Zydelig δεν θα πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με οποιαδήποτε ένδειξη συνεχιζόμενης συστηματικής βακτηριακής, μυκητιασικής ή ιογενούς λοίμωξης.

Σοβαρές και θανατηφόρες λοιμώξεις έχουν συμβεί με την idelalisib, συμπεριλαμβανομένων ευκαιριακών λοιμώξεων όπως πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PJP) και κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Θα πρέπει επομένως να χορηγείται προφύλαξη για PJP σε όλους τους ασθενείς καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με idelalisib και για μια περίοδο 2 έως 6 μηνών μετά τη διακοπή. Η διάρκεια της προφύλαξης μετά τη θεραπεία πρέπει να βασίζεται στην κλινική κρίση και μπορεί να λαμβάνει υπόψη παράγοντες κινδύνου του ασθενούς όπως ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και παρατεταμένη ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αναπνευστικά σημεία και συμπτώματα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να αναφέρουν άμεσα τυχόν νέα αναπνευστικά συμπτώματα.

Συνιστάται τακτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για λοίμωξη από CMV σε ασθενείς με θετικές για CMV οροδιαγνωστικές εξετάσεις κατά την έναρξη της θεραπείας με idelalisib ή με άλλες ενδείξεις ιστορικού λοίμωξης από CMV. Οι ασθενείς με ιαμμία από CMV χωρίς συσχετιζόμενα κλινικά σημεία λοίμωξης από CMV πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Για ασθενείς με ενδείξεις ιαμμίας από CMV και κλινικά σημεία λοίμωξης από CMV, θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της idelalisib μέχρι να αντιμετωπιστεί η λοίμωξη. Εάν κριθεί ότι τα οφέλη από τη συνέχιση της idelalisib υπερτερούν των κινδύνων, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση προληπτικής θεραπείας για CMV.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) μετά από τη χρήση της idelalisib στο πλαίσιο προηγούμενων ή ταυτόχρονων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών που έχουν σχετιστεί με PML. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν ενδεχόμενη PML κατά τη διαφορική διάγνωση ασθενών με νέα ή επιδεινούμενα νευρολογικά, γνωσιακά ή συμπεριφορικά σημεία ή συμπτώματα. Επί υποψίας ύπαρξης PML, θα πρέπει να πραγματοποιηθούν κατάλληλες διαγνωστικές

αξιολογήσεις και η θεραπεία θα πρέπει να ανασταλεί μέχρι να αποκλειστεί ενδεχόμενη PML. Σε περίπτωση αμφιβολίας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο παραπομπής σε νευρολόγο και η χρήση κατάλληλων διαγνωστικών μέτρων για την PML συμπεριλαμβανομένης της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) (κατά προτίμηση με σκιαγραφικό), της εξέτασης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού για τον εντοπισμό DNA του ιού JC και της επανάληψης των νευρολογικών αξιολογήσεων.

#### Ουδετεροπενία

Εμφανιζόμενη κατά τη θεραπεία ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4, συμπεριλαμβανομένης εμπύρετης ουδετεροπενίας, έχει παρουσιαστεί σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με idelalisib. Οι αριθμοί των αιμοσφαιριών θα πρέπει να παρακολουθούνται σε όλους τους ασθενείς τουλάχιστον κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας με idelalisib και τουλάχιστον κάθε εβδομάδα στους ασθενείς ενόσω ο ANC είναι μικρότερος από 1.000 ανά mm<sup>3</sup> (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ηπατοτοξικότητα

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στην ALT και στην AST Βαθμού 3 και 4 (> 5 x ULN) σε κλινικές μελέτες της idelalisib. Έχουν επίσης υπάρξει αναφορές για ηπατοκυτταρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας. Οι αυξήσεις στις ηπατικές τρανσαμινάσες παρατηρήθηκαν γενικά εντός των πρώτων 12 εβδομάδων θεραπείας και ήταν αναστρέψιμες με τη διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Από τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία με idelalisib σε χαμηλότερη δόση, το 26% επανεμφάνισε αύξηση των επιπέδων ALT/AST. Η θεραπεία με Zydelig πρέπει να διακόπτεται σε περιπτώσεις όπου παρατηρείται αύξηση Βαθμού 3 ή 4 των επιπέδων ALT/AST και πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί σε χαμηλότερη δόση αφού οι τιμές επανέλθουν σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερα (ALT/AST ≤ 3 x ULN).

Η ALT, η AST και η ολική χολερυθρίνη πρέπει να παρακολουθούνται σε όλους τους ασθενείς κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 3 μήνες θεραπείας και στη συνέχεια όπως ενδείκνυται κλινικά. Εάν παρατηρηθούν αυξήσεις στην ALT και/ή στην AST Βαθμού 2 ή υψηλότερες, οι τιμές ALT, AST και ολικής χολερυθρίνης των ασθενών πρέπει να παρακολουθούνται σε εβδομαδιαία βάση μέχρι οι τιμές να επανέλθουν σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερα.

#### Διάρροια/κολίτιδα

Περιπτώσεις σοβαρής σχετιζόμενης με το φάρμακο κολίτιδας εμφανίστηκαν σχετικά καθυστερημένα (μήνες) μετά την έναρξη της θεραπείας, ορισμένες φορές με ταχεία επιδείνωση, αλλά επιλύθηκαν εντός μερικών εβδομάδων με τη διακοπή της δόσης και πρόσθετη συμπτωματική θεραπεία (π.χ. αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως εντερική βουδεσονίδη).

Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία από τη θεραπεία ασθενών με ιστορικό φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.

#### Πνευμονίτιδα και οργανούμενη πνευμονία

Περιπτώσεις πνευμονίτιδας και οργανούμενης πνευμονίας (ορισμένες με μοιραία έκβαση) έχουν αναφερθεί με την idelalisib. Σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν σοβαρά πνευμονικά συμβλήματα, η idelalisib θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να αξιολογείται για σχετική αιτιολογία. Εάν διαγνωστεί είτε μέτρια είτε σοβαρή συμπτωματική πνευμονίτιδα ή οργανούμενη πνευμονία, θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία και η idelalisib θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

#### Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS) παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση idelalisib. Περιστατικά συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) με θανατηφόρες εκβάσεις αναφέρθηκαν κατά την ταυτόχρονη χορήγηση idelalisib με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με τα εν λόγω σύνδρομα. Σε περίπτωση υπόνοιας συνδρόμου SJS, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) ή αντίδρασης στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS), η χρήση της idelalisib πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να αξιολογείται και να λαμβάνει κατάλληλη θεραπεία. Εάν η διάγνωση SJS, TEN ή DRESS επιβεβαιωθεί, η χορήγηση της idelalisib πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

### Επαγωγείς του CYP3A

Η έκθεση στην idelalisib μπορεί να μειωθεί όταν συγχωρηγείται με επαγωγείς του CYP3A, όπως ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, St. John's wort (*Hypericum perforatum*, υπερικό, βαλσαμόχορτο) ή καρβαμαζεπίνη. Δεδομένου ότι μια μείωση των συγκεντρώσεων της idelalisib στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα, η συγχωρήγηση του Zydelig με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

### Υποστρώματα του CYP3A

Ο κύριος μεταβολίτης της idelalisib, GS-563117, είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4. Συνεπώς, η idelalisib έχει τη δυνατότητα να αλληλεπιδρά με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ορού του άλλου προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.5). Όταν η idelalisib συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το άλλο προϊόν για τις συστάσεις σχετικά με τη συγχωρήγηση με αναστολείς του CYP3A4. Η ταυτόχρονη θεραπεία idelalisib με υποστρώματα του CYP3A με σοβαρές και/ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αλφουζοσίνη, αμιοδαρόνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη, κουετιαπίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, σιλδεναφίλη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη) θα πρέπει να αποφεύγεται και εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα που είναι λιγότερο ευαίσθητα στην αναστολή του CYP3A4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αν είναι δυνατόν.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Συνιστάται εντατικοποιημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία καθώς η έκθεση αναμένεται να είναι αυξημένη σε αυτόν τον πληθυσμό, ιδίως σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε κλινικές μελέτες με idelalisib. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Zydelig σε αυτόν τον πληθυσμό.

### Χρόνια ηπατίτιδα

Η idelalisib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια ενεργή ηπατίτιδα συμπεριλαμβανομένης της ιογενούς ηπατίτιδας. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Zydelig σε ασθενείς με ενεργή ηπατίτιδα.

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν άκρως αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ παίρνουν idelalisib και για 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6). Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να προσθέτουν μια μέθοδο φραγμού ως δεύτερη μορφή αντισύλληψης δεδομένου ότι προς το παρόν είναι άγνωστο εάν η idelalisib μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η idelalisib μεταβολίζεται κυρίως μέσω της αλδεϋδο-οξειδάσης και σε μικρότερο βαθμό μέσω του CYP3A και γλυκουρονιδίωσης (UGT1A4). Ο κύριος μεταβολίτης της είναι το GS-563117, το οποίο δεν είναι φαρμακολογικά ενεργό. Η idelalisib και το GS-563117 είναι υποστρώματα της P-gp και της BCRP.

### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της idelalisib

#### Επαγωγείς του CYP3A

Μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκων έδειξε ότι η συγχωρήγηση εφάπαξ δόσης 150 mg idelalisib με ριφαμπικίνη (έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A) οδήγησε σε ~75% μείωση στην  $AUC_{inf}$  της idelalisib. Η συγχωρήγηση του Zydelig με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A, όπως ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, βαλσαμόχορτο ή καρβαμαζεπίνη, θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

### Αναστολείς του CYP3A/P-gp

Μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκων έδειξε ότι η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης 400 mg idelalisib με 400 mg μία φορά την ημέρα κετοконаζόλη (έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A, της P-gp και της BCRP) οδήγησε σε 26% αύξηση στην  $C_{max}$  και 79% αύξηση στην  $AUC_{inf}$  της idelalisib. Δεν θεωρείται αναγκαία η αρχική προσαρμογή της δόσης της idelalisib όταν χορηγείται με αναστολείς του CYP3A/P-gp, αλλά συνιστάται εντατικοποιημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

### Επίδραση της idelalisib στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

#### Υποστρώματα του CYP3A

Ο κύριος μεταβολίτης της idelalisib, GS-563117, είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A. Μια κλινική μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκων έδειξε ότι η συγχορήγηση της idelalisib με μιδαζολάμη (ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A) οδήγησε σε ~140% αύξηση στην  $C_{max}$  και ~440% αύξηση στην  $AUC_{inf}$  της μιδαζολάμης λόγω της αναστολής του CYP3A από το GS-563117. Η συγχορήγηση της idelalisib με υποστρώματα του CYP3A μπορεί να αυξήσει τη συστηματική τους έκθεση και να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική δράση τους και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. *In vitro*, η αναστολή του CYP3A4 ήταν μη αναστρέψιμη και ως εκ τούτου η επαναφορά στη φυσιολογική ενζυμική δραστηριότητα αναμένεται να χρειάζεται αρκετές ημέρες μετά τη διακοπή της χορήγησης της idelalisib.

Οι πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της idelalisib και συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A παρατίθενται στον Πίνακα 1 (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑»). Αυτός ο κατάλογος δεν είναι εξαντλητικός και προορίζεται να χρησιμεύσει μόνο ως καθοδήγηση. Γενικά, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το άλλο προϊόν για τις συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση με αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4).

**Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ της idelalisib και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A**

Φαρμακευτικό προϊόν	Αναμενόμενη επίδραση της idelalisib στα επίπεδα του φαρμάκου	Κλινικές συστάσεις κατά τη συγχορήγηση με idelalisib
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΑΛΦΑ 1-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</b>		
Αλφουζοσίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με αλφουζοσίνη.
<b>ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ</b>		
Φαιντανύλη, αλφεντανίλη, μεθαδόνη, βουπρενορφίνη/ναλοξόνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. αναπνευστική καταστολή, καταστολή).
<b>ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ</b>		
Αμιοδαρόνη, κινιδίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με αμιοδαρόνη ή κινιδίνη.
Βεπριδίλη, δισοπυραμίδη, λιδοκαΐνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση.
<b>ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		
Αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης, όπως δασατινίμη και νιλοτινίμη, επίσης βινκριστίνη και βινβλαστίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της ανοχής σε αυτούς τους αντικαρκινικούς παράγοντες.

<b>Φαρμακευτικό προϊόν</b>	<b>Αναμενόμενη επίδραση της idelalisib στα επίπεδα του φαρμάκου</b>	<b>Κλινικές συστάσεις κατά τη συγχορήγηση με idelalisib</b>
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b>		
Βαρφαρίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται να παρακολουθείται η διεθνής ομαλοποιημένη αναλογία (INR) κατά τη συγχορήγηση και μετά τη διακοπή της θεραπείας με idelalisib.
<b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Καρβαμαζεπίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του αντιεπιληπτικού φαρμάκου.
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>		
Τραζοδόνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται η προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης του αντικαταθλιπτικού και η παρακολούθηση για την ανταπόκριση στο αντικαταθλιπτικό.
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΑΣ</b>		
Κολχικίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Ενδέχεται να απαιτούνται μειώσεις της δόσης της κολχικίνης. Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με κολχικίνη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.
<b>ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ</b>		
Αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών.
<b>ΑΝΤΙΛΟΙΜΩΔΗ</b>		
<b>Αντιμυκητιασικά</b>		
Κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση.
<b>Αντιμυκοβακτηριακά</b>		
Ριφαμπουτίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται αυξημένη παρακολούθηση για σχετιζόμενες με τη ριφαμπουτίνη ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας και της ραγοειδίτιδας.
<b>Αναστολείς πρωτεάσης του HCV</b>		
Μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση.
<b>Μακρολιδικά αντιβιοτικά</b>		
Κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της κλαριθρομυκίνης για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 60-90 ml/min). Συνιστάται κλινική παρακολούθηση για ασθενείς με CrCl < 90 ml/min. Για ασθενείς με CrCl < 60 ml/min, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά αντιβακτηριακά.  Συνιστάται κλινική παρακολούθηση για την τελιθρομυκίνη.

<b>Φαρμακευτικό προϊόν</b>	<b>Αναμενόμενη επίδραση της idelalisib στα επίπεδα του φαρμάκου</b>	<b>Κλινικές συστάσεις κατά τη συγχορήγηση με idelalisib</b>
<b>ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ/ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Κουετιαπίνη, πιμοζίδη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με κουετιαπίνη ή πιμοζίδη.  Μπορούν να εξεταστούν εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως ολανζαπίνη.
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ</b>		
Βοσεντάνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Απαιτείται προσοχή και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σχετιζόμενη με τη βοσεντάνη τοξικότητα.
<b>ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ ΤΗΣ ΕΡΥΣΙΒΩΔΟΥΣ ΟΛΥΡΑΣ</b>		
Εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη.
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ</b>		
Σισαπρίδη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με σισαπρίδη.
<b>ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ</b>		
Εισπνεόμενα/ρινικά κορτικοστεροειδή: Βουδεσονίδη, φλουτικαζόνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση.
Από του στόματος βουδεσονίδη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση για αυξημένα σημεία/συμπτώματα των επιδράσεων των κορτικοστεροειδών.
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG CO-A ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ</b>		
Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη.
Ατορβαστατίνη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση και μπορεί να εξεταστεί χαμηλότερη δόση έναρξης της ατορβαστατίνης. Εναλλακτικά, μπορεί να εξεταστεί η αλλαγή σε πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη ή πιταβαστατίνη.
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
Κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται θεραπευτική παρακολούθηση.



Φαρμακευτικό προϊόν	Αναμενόμενη επίδραση της idelalisib στα επίπεδα του φαρμάκου	Κλινικές συστάσεις κατά τη συγχορήγηση με idelalisib
<b>ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΣ ΒΗΤΑ ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ</b>		
Σαλμετερόλη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Η συγχορήγηση σαλμετερόλης και idelalisib δεν συνιστάται. Ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών συσχετιζόμενων με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένης της επιμήκυνσης του QT, αισθήματος παλμών και φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας.
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ</b>		
Σιλденаφίλη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση: Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με σιλденаφίλη.
Ταδαλαφίλη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Απαιτείται προσοχή, συμπεριλαμβανομένης της περίπτωσης να εξεταστεί η μείωση της δόσης, όταν συγχορηγείται η ταδαλαφίλη με την idelalisib.  Για στυτική δυσλειτουργία:
Σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και μπορεί να εξεταστεί η μείωση της δόσης κατά τη συνταγογράφηση της σιλденаφίλης ή της ταδαλαφίλης με την idelalisib, με αυξημένη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες.
<b>ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ</b>		
Μιδαζολάμη (από του στόματος), τριαζολάμη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Η idelalisib δεν πρέπει να συγχορηγείται με μιδαζολάμη (από του στόματος) ή τριαζολάμη.
Βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, ζολπιδέμη	↑ συγκεντρώσεων στον ορό	Συνιστάται παρακολούθηση της συγκέντρωσης των ηρεμιστικών/υπνωτικών και μπορεί να εξεταστεί μείωση της δόσης.

#### Υποστρώματα του CYP2C8

*In vitro*, η idelalisib κατέδειξε τόσο αναστολή όσο και επαγωγή του CYP2C8, αλλά δεν είναι γνωστό εάν αυτό μεταφράζεται σε μια *in vivo* επίδραση στα υποστρώματα του CYP2C8. Συνιστάται προσοχή εάν το Zydelig χρησιμοποιείται μαζί με φάρμακα με στενό θεραπευτικό δείκτη τα οποία είναι υποστρώματα του CYP2C8 (πακλιταξέλη).

#### Υποστρώματα επαγόμενων ενζύμων (π.χ. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 και UGT)

*In vitro*, η idelalisib ήταν επαγωγέας διαφόρων ενζύμων και ο κίνδυνος για μειωμένη έκθεση και ως εκ τούτου μειωμένη αποτελεσματικότητα για τα υποστρώματα επαγόμενων ενζύμων, όπως CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 και UGT δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνιστάται προσοχή εάν το Zydelig χρησιμοποιείται μαζί με φάρμακα με στενό θεραπευτικό δείκτη τα οποία είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων (βαρφαρίνη, φαινυτοΐνη, S-μεφαινυτοΐνη).

#### Υποστρώματα των BCRP, OATP1B1, OATP1B3 και P-gp

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων idelalisib 150 mg δύο φορές την ημέρα σε υγιή άτομα είχε ως αποτέλεσμα συγκρίσιμες εκθέσεις για τη ροσουβαστατίνη (AUC 90% CI: 87, 121) και τη διγοξίνη (AUC 90% CI: 98, 111), υποδεικνύοντας απουσία κλινικά σχετικής αναστολής των BCRP, OATP1B1/1B3 ή της συστηματικής P-gp από την idelalisib. Ο κίνδυνος για αναστολή της P-gp στο γαστρεντερικό σωλήνα, ο οποίος θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη έκθεση ευαίσθητων υποστρωμάτων για την εντερική P-gp, όπως ετεζλική δαβιγατράνη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / αντισύλληψη

Με βάση ευρήματα σε ζώα, η idelalisib μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο. Οι γυναίκες θα πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενώ παίρνουν το Zydelig και για 1 μήνα μετά τη λήξη της θεραπείας. Ως εκ τούτου, γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν άκρως αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ παίρνουν το Zydelig και για 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Προς το παρόν είναι άγνωστο εάν η idelalisib μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών και ως εκ τούτου οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να προσθέτουν μια μέθοδο φραγμού ως δεύτερη μορφή αντισύλληψης.

#### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της idelalisib σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Zydelig δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η idelalisib και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογνήτα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με Zydelig.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τους ανθρώπους για την επίδραση της idelalisib στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν το δυναμικό για επιβλαβείς επιδράσεις της idelalisib στη γονιμότητα και την εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Zydelig δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε δύο μελέτες Φάσης 3 (μελέτη 312-0116 και μελέτη 312-0119) και έξι μελέτες Φάσης 1 και 2. Η μελέτη 312-0116 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στην οποία 110 άτομα με ΧΛΛ που είχε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, έλαβαν idelalisib + rituximab. Επιπλέον, 86 άτομα από αυτήν τη μελέτη τα οποία τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο + rituximab συνέχισαν για να λάβουν idelalisib ως μονοπαραγοντική θεραπεία σε μια μελέτη επέκτασης (μελέτη 312-0117). Η

μελέτη 312-0119 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη στην οποία 173 άτομα με ΧΛΛ που είχε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία έλαβαν idelalisib + ofatumumab. Οι μελέτες Φάσης 1 και 2 αξιολόγησαν την ασφάλεια της idelalisib σε ένα σύνολο 536 ατόμων με αιματολογικές κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένων 400 ατόμων που έλαβαν idelalisib (οποιαδήποτε δόση) ως μονοθεραπεία και 136 ατόμων που έλαβαν idelalisib σε συνδυασμό με ένα αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα (rituximab ή ofatumumab).

#### Συνοπτικός κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν με την idelalisib μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με αντι-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα (rituximab ή ofatumumab) παρέχονται στον Πίνακα 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε άτομα με αιματολογικές κακοήθειες που έλαβαν idelalisib, καθώς και μετεγκριτικά**

Ενέργεια	Οποιοδήποτε βαθμού	Βαθμού $\geq 3$
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>		
Λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας από <i>Pneumocystis jirovecii</i> και CMV)*	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>		
Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λεμφοκυττάρωση**	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>		
Πνευμονίτιδα	Συχνές	Συχνές
Οργανούμενη πνευμονία****	Όχι συχνές	Όχι συχνές
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>		
Διάρροια/κολίτιδα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>		
Αυξημένη τρανσαμινάση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ηπατοκυτταρική βλάβη	Συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>		
Εξάνθημα***	Πολύ συχνές	Συχνές
Σύνδρομο Stevens-Johnson/ τοξική επιδερμική νεκρόλυση****	Σπάνιες	Σπάνιες
Αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS)****	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>		
Πυρεξία	Πολύ συχνές	Συχνές
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>		
Αυξημένα τριγλυκερίδια	Πολύ συχνές	Συχνές

\* Που αποτελούνται από ευκαιριακές λοιμώξεις καθώς και βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις όπως πνευμονία, βρογχίτιδα και σηψαιμία.

\*\* Η επαγόμενη από την idelalisib λεμφοκυττάρωση δεν θα πρέπει να θεωρείται προοδευτική νόσος απουσία άλλων κλινικών ευρημάτων (βλ. παράγραφο 5.1).

\*\*\* Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: γενικευμένη αποφολιωτική δερματίτιδα, φαρμακευτικό εξάνθημα, εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, φυσαλιδώδες εξάνθημα, βλατίδα, πλάκα δέρματος και αποφολιωτικό εξάνθημα.

\*\*\*\* Παρατηρήθηκε σε μετεγκριτικά δεδομένα

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### *Λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4)*

Υψηλότερες συχνότητες λοιμώξεων συνολικά, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων Βαθμού 3 και 4, παρατηρήθηκαν στα σκέλη της idelalisib σε σύγκριση με τα σκέλη ελέγχου των κλινικών μελετών της idelalisib. Οι λοιμώξεις που παρατηρήθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα ήταν λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος και συμβάντα σηψαιμίας. Σε πολλές περιπτώσεις, το παθογόνο δεν αναγνωρίστηκε· ωστόσο, μεταξύ εκείνων που αναγνωρίστηκαν ήταν τόσο συμβατικά όσο και ευκαιριακά παθογόνα, συμπεριλαμβανομένων των PJP και CMV. Σχεδόν όλες οι λοιμώξεις από PJP, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, εμφανίστηκαν υπό την απουσία προφύλαξης για PJP. Υπήρξαν περιπτώσεις PJP μετά τη διακοπή της θεραπείας με idelalisib.

### *Εξάνθημα*

Το εξάνθημα ήταν γενικά ήπιο έως μέτριο και οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε 2,1% των ατόμων. Στις μελέτες 312-0116/0117 και 312-0119, εξάνθημα (αναφερόμενο ως γενικευμένη αποφολιδωτική δερματίτιδα, φαρμακευτικό εξάνθημα, εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, φυσαλιδώδες εξάνθημα, βλατίδα και πλάκα δέρματος) παρουσιάστηκε στο 31,1% των ατόμων που έλαβαν idelalisib + ένα αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα (rituximab ή ofatumumab) και στο 8,2% εκείνων που έλαβαν ένα αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα μόνο (rituximab ή ofatumumab). Από τα άτομα αυτά, 5,7% που έλαβαν idelalisib + ένα αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα (rituximab ή ofatumumab) και 1,5% που έλαβαν ένα αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα μόνο (rituximab ή ofatumumab) εμφάνισαν εξάνθημα Βαθμού 3, ενώ κανένα άτομο δεν εμφάνισε ανεπιθύμητη αντίδραση Βαθμού 4. Το εξάνθημα τυπικά αντιμετωπίστηκε με θεραπεία (π.χ. τοπικά και/ή από του στόματος στεροειδή, διφαινυδραμίνη) και διακοπή της δόσης για σοβαρές περιπτώσεις (βλ. παράγραφο 5.3, φωτοτοξικότητα).

### *Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4)*

Περιστατικά συνδρόμου SJS, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και αντίδρασης στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστηματικού συνδρόμου (DRESS) παρατηρήθηκαν κατά τη συγχρόνηση idelalisib και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με τα εν λόγω σύνδρομα (βενδαμυστίνη, rituximab, αλλοπουρινόλη, αμοξυκιλλίνη και σουλφαμεθοξαζόλη/τριμεθοπρίμη). SJS ή TEN εμφανίστηκαν εντός ενός μηνός από τον φαρμακευτικό συνδυασμό και προέκυψαν θανατηφόρες εκβάσεις.

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με το Zydelig συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων, καθώς και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX47

### Μηχανισμός δράσης

Η idelalisib αναστέλλει τη φωσφατιδυλινοσιτόλη 3-κινάση p110δ (PI3Kδ), η οποία είναι υπερδραστήρια σε κακοήθειες των Β-κυττάρων και είναι σημαντική σε πολλαπλές οδούς σηματοδότησης που οδηγούν τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση, την παλιννόστηση και τη διατήρηση κακοήθων κυττάρων στους λεμφοειδείς ιστούς και στο μυελό των οστών. Η idelalisib είναι ένας επιλεκτικός αναστολέας της σύνδεσης της 5'-τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) στην καταλυτική περιοχή της PI3Kδ, οδηγώντας στην αναστολή της φωσφορυλίωσης της φωσφατιδυλινοσιτόλης, ενός βασικού λιπιδίου δεύτερου αγγελιοφόρου και στην πρόληψη της φωσφορυλίωσης της Akt (πρωτεϊνική κινάση Β).

Η idelalisib επάγει την απόπτωση και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό σε κυτταρικές σειρές που προέρχονται από κακοήθη Β-κύτταρα και σε πρωτογενή καρκινικά κύτταρα. Μέσω της αναστολής της σηματοδότησης μέσω των υποδοχέων χημειοκίνης CXCR4 και CXCR5, η οποία επάγεται από τις χημειοκίνες CXCL12 και CXCL13, αντίστοιχα, η idelalisib αναστέλλει την παλιννόστηση και τη διατήρηση των κακοήθων Β-κυττάρων στο μικροπεριβάλλον του όγκου, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοειδών ιστών και του μυελού των οστών.

Δεν έχουν προσδιοριστεί, βάσει κλινικών μελετών, μηχανιστικές εξηγήσεις για την ανάπτυξη αντοχής στη θεραπεία με idelalisib. Δεν προγραμματίζεται περαιτέρω διερεύνηση του θέματος αυτού σε τρέχουσες μελέτες κακοηθειών των Β-κυττάρων.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

#### *Ηλεκτροκαρδιογραφικές*

Η επίδραση της idelalisib (150 mg και 400 mg) στο διάστημα QT/QTc αξιολογήθηκε σε μια ελεγχόμενη με εικονικό και με σύνθετες φάρμακο (μοξικλοξασίνη 400 mg) διασταυρούμενη μελέτη σε 40 υγιή άτομα. Σε δόση 2,7 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση, η idelalisib δεν επιμήκυνε το διάστημα QT/QTc (δηλ. < 10 ms).

#### *Λεμφοκυττάρωση*

Κατά την έναρξη της idelalisib, έχει παρατηρηθεί προσωρινή αύξηση στις τιμές των λεμφοκυττάρων (δηλ.  $\geq 50\%$  αύξηση από την έναρξη και απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων πάνω από 5.000/mcL). Αυτό παρουσιάζεται περίπου στα δύο τρίτα των ασθενών με ΧΛΛ οι οποίοι λαμβάνουν μονοθεραπεία με idelalisib και στο ένα τέταρτο των ασθενών με ΧΛΛ οι οποίοι λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία με idelalisib. Η εμφάνιση μεμονωμένης λεμφοκυττάρωσης εκδηλώνεται κατά κανόνα τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας με idelalisib και σχετίζεται συχνά με μείωση της λεμφαδενοπάθειας. Η παρατηρούμενη λεμφοκυττάρωση αποτελεί φαρμακοδυναμική επίδραση και δεν θα πρέπει να θεωρείται προοδευτική νόσος απουσία άλλων κλινικών ευρημάτων.

### Κλινική αποτελεσματικότητα στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

#### *Η idelalisib σε συνδυασμό με rituximab*

Η μελέτη 312-0116 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3, σε 220 άτομα με ΧΛΛ που είχε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, τα οποία απαιτούσαν θεραπεία αλλά δεν κρίνονταν κατάλληλα για κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν 8 κύκλους rituximab (πρώτος κύκλος στα 375 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος *body surface area* [BSA], επόμενοι κύκλοι στα 500 mg/m<sup>2</sup> BSA) σε συνδυασμό είτε με από του στόματος εικονικό φάρμακο δύο φορές την ημέρα είτε με idelalisib 150 mg λαμβανόμενο δύο φορές την ημέρα μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Η διάμεση ηλικία ήταν 71 έτη (εύρος: 47 έως 92) με το 78,2% των ατόμων άνω των 65 ετών, όπου 65,5% ήταν άνδρες και 90,0% ήταν λευκοί, 64,1% είχαν νόσο σταδίου III ή IV κατά Rai και 55,9% είχαν νόσο σταδίου C κατά Binet. Τα περισσότερα άτομα είχαν δυσμενείς κυτταρογενετικούς

προγνωστικούς παράγοντες: 43,2% είχαν χρωμοσωμική έλλειψη του 17p και/ή μετάλλαξη της πρωτεΐνης όγκου 53 (TP53), ενώ 83,6% είχαν μη μεταλλαγμένα γονίδια για τη μεταβλητή περιοχή της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης (IGHV). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση της ΧΛΛ μέχρι την τυχαιοποίηση ήταν 8,5 έτη. Τα άτομα είχαν διάμεση βαθμολογία αθροιστικής κλίμακας αξιολόγησης της νόσου (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) 8. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 3,0. Σχεδόν όλα τα άτομα (95,9%) είχαν λάβει προηγούμενος αντι-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα. Το κύριο τελικό σημείο ήταν επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS, progression free survival). Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στους Πίνακες 3 και 4. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρέχεται στην Εικόνα 1.

Σε σύγκριση με τη rituximab + εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με idelalisib + rituximab οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές και κλινικά σχετικές βελτιώσεις στη σωματική ευεξία, την κοινωνική ευεξία, τη λειτουργική ευεξία, καθώς και τις ειδικές για τη λευχαιμία υποκλίμακες των εργαλείων Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia (FACT-LEU) και σε στατιστικά σημαντικές και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις του άγχους, της κατάθλιψης και των συνήθων δραστηριοτήτων, όπως μετρώνται από το εργαλείο EuroQoL Five-Dimensions (EQ-5D).

**Πίνακας 3: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη 312-0116**

	<b>Idelalisib + R N = 110</b>	<b>Εικονικό φάρμακο + R N = 110</b>
<b>PFS</b>		
Διάμεση (μήνες) (95% CI)	19,4 (12,3 – NR)	6,5 (4,0 – 7,3)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,15 (0,09 – 0,24)	
Τιμή p	< 0,0001	
<b>ORR*</b> n (%) (95% CI)	92 (83,6%) (75,4 – 90,0)	17 (15,5%) (9,3 – 23,6)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	27,76 (13,40 – 57,49)	
Τιμή p	< 0,0001	
<b>LNR**</b> n/N (%) (95% CI)	102/106 (96,2%) (90,6 – 99,0)	7/104 (6,7%) (2,7 – 13,4)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	225,83 (65,56 – 777,94)	
Τιμή p	< 0,0001	
<b>OS<sup>^</sup></b>		
Διάμεση (μήνες) (95% CI)	NR (NR, NR)	20,8 (14,8 – NR)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,34 (0,19 – 0,60)	
Τιμή p	0,0001	

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, R: rituximab, n: αριθμός ανταποκρινόμενων ατόμων, N: αριθμός ατόμων ανά ομάδα, NR: δεν επετεύχθη (*not reached*). Οι αναλύσεις της PFS, του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης (ORR, *overall response rate*) και του ποσοστού ανταπόκρισης λεμφαδένων (LNR, *lymph node response rate*) βασίστηκαν στην αξιολόγηση από μια ανεξάρτητη επιτροπή επιθεώρησης (IRC).

\* Το ORR ορίζεται ως η αναλογία των ατόμων που πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση (CR, *complete response*) ή μερική ανταπόκριση (PR, *partial response*) με βάση τα κριτήρια ανταπόκρισης του National Comprehensive Cancer Network (NCCN, Εθνικό Γενικό Αντικαρκινικό Δίκτυο) του 2013 και τον Cheson (2012).

\*\* Το LNR ορίζεται ως η αναλογία των ατόμων που πέτυχαν  $\geq 50\%$  μείωση στο άθροισμα των γινομένων των μεγαλύτερων κατακόρυφων διαμέτρων των κύριων αλλοιώσεων. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μόνο άτομα που είχαν αξιολογήσεις κατά την έναρξη και  $\geq 1$  εκτιμήσιμες αξιολογήσεις μετά την έναρξη.

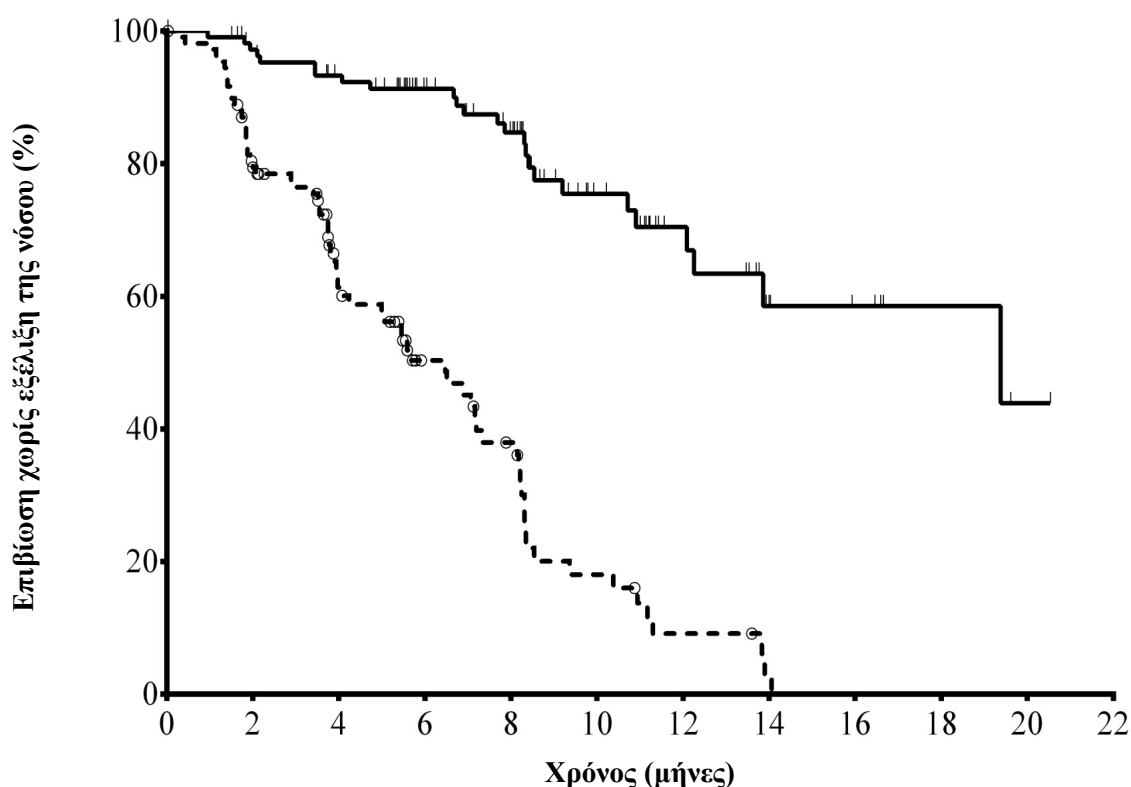
<sup>^</sup> Η ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS, *overall survival*) περιλαμβάνει δεδομένα από άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο + R στη μελέτη 312-0116 και ακολούθως έλαβαν idelalisib σε μια μελέτη επέκτασης, με βάση την ανάλυση του πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία (*intent-to-treat*).

**Πίνακας 4: Περίληψη της PFS και των ποσοστών ανταπόκρισης σε προκαθορισμένες υποομάδες από τη μελέτη 312-0116**

	<b>Idelalisib + R</b>	<b>Εικονικό φάρμακο + R</b>
<b>Έλλειψη του 17p/μετάλλαξη του TP53</b>	<b>N = 46</b>	<b>N = 49</b>
PFS διάμεση (μήνες) (95% CI)	NR (12,3 – NR)	4,0 (3,7 – 5,7)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,13 (0,07 – 0,27)	
ORR (95% CI)	84,8% (71,1 – 93,7)	12,2% (4,6 – 24,8)
<b>Χωρίς μετάλλαξη IGHV</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
PFS διάμεση (μήνες) (95% CI)	19,4 (13,9 – NR)	5,6 (4,0 – 7,2)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,14 (0,08 – 0,23)	
ORR (95% CI)	82,4% (73,0 – 89,6)	15,1% (8,5 – 24,0)
<b>Ηλικία ≥ 65 ετών</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
PFS διάμεση (μήνες) (95% CI)	19,4 (12,3 – NR)	5,7 (4,0 – 7,3)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,14 (0,08 – 0,25)	
ORR (95% CI)	84,3% (75,0 – 91,1)	16,9% (9,5 – 26,7)

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, R: rituximab, N: αριθμός ατόμων ανά ομάδα, NR: δεν επετεύχθη (*not reached*)

**Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS από τη μελέτη 312-0116 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



N σε κίνδυνο (Συμβάντα)

Idelalisib + R 110 (0) 101 (3) 93 (7) 73 (9) 59 (14) 31 (19) 20 (21) 9 (24) 7 (24) 4 (24) 1 (25) 0 (25)  
 Εικονικό φάρμακο + 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)

Συνεχής γραμμή: idelalisib + R (N = 110), διακεκομμένη γραμμή: εικονικό φάρμακο + R (N = 110)

R: rituximab; N: αριθμός ατόμων ανά ομάδα

Η ανάλυση της PFS βασίστηκε στην αξιολόγηση από μια IRC. Για άτομα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου + R, η περίληψη περιλαμβάνει δεδομένα μέχρι την πρώτη δοσολογία της idelalisib σε μια μελέτη επέκτασης.

Στη μελέτη 101-08/99 εντάχθηκαν 64 άτομα με ΧΛΛ χωρίς προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων 5 ατόμων με λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (ΛΜΛ). Τα άτομα έλαβαν idelalisib 150 mg δύο φορές την ημέρα και rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> BSA την εβδομάδα για 8 δόσεις. Το ORR ήταν 96,9%, με 12 CR (18,8%) και 50 PR (78,1%), συμπεριλαμβανομένων 3 CR και 6 PR σε

άτομα με έλλειψη του 17p και/ή μετάλλαξη του *TP53* και 2 CR και 34 PR σε άτομα με *IGHV* χωρίς μετάλλαξη. Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (DOR, *duration of response*) δεν επετεύχθη.

#### *H idelalisib σε συνδυασμό με ofatumumab*

Η μελέτη 312-0119 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων μελέτη Φάσης 3 σε 261 άτομα με ΧΛΛ που είχε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία τα οποία είχαν μετρήσιμη λεμφαδενοπάθεια, απαιτούσαν θεραπεία και παρουσίασαν εξέλιξη της ΧΛΛ < 24 μήνες από την ολοκλήρωση της τελευταίας προηγούμενης θεραπείας. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν idelalisib 150 mg δύο φορές την ημέρα και 12 εγχύσεις ofatumumab για 24 εβδομάδες ή 12 εγχύσεις μόνο ofatumumab για 24 εβδομάδες. Η πρώτη έγχυση ofatumumab χορηγήθηκε σε δόση 300 mg και συνεχίστηκε είτε σε δόση 1.000 mg στην ομάδα idelalisib + ofatumumab ή σε δόση 2.000 mg στην ομάδα μόνο ofatumumab μία φορά την εβδομάδα για 7 δόσεις και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες για 4 δόσεις. Η idelalisib ελήφθη μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Η διάμεση ηλικία ήταν 68 έτη (εύρος: 61 έως 74) με το 64,0% των ατόμων άνω των 65 ετών, όπου 71,3% ήταν άνδρες και 84,3% ήταν λευκοί, 63,6% είχαν νόσο σταδίου III ή IV κατά Rai και 58,2% είχαν νόσο σταδίου C κατά Binet. Τα περισσότερα άτομα είχαν δυσμενείς κυτταρογενετικούς προγνωστικούς παράγοντες: 39,5% είχαν χρωμοσωμική έλλειψη του 17p και/ή μετάλλαξη *TP53*, ενώ 78,5% είχαν μη μεταλλαγμένα γονίδια για *IGHV*. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 7,7 έτη. Τα άτομα είχαν διάμεση βαθμολογία CIRS 4. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 3,0. Το κύριο τελικό σημείο ήταν PFS. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στους Πίνακες 5 και 6. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρέχεται στην Εικόνα 2.

**Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b> N = 174	<b>Ofatumumab</b> N = 87
<b>PFS</b> Διάμεση (μήνες) (95% CI)	16,3 (13,6 – 17,8)	8,0 (5,7 – 8,2)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,27 (0,19 – 0,39)	
Τιμή P	< 0,0001	
<b>ORR*</b> n (%) (95% CI)	131 (75,3%) (68,2 – 81,5)	16 (18,4%) (10,9 – 28,1)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	15,94 (7,8 – 32,58)	
Τιμή P	< 0,0001	
<b>LNR**</b> n/N (%) (95% CI)	153/164 (93,3%) (88,3 – 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4 – 12,2)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	486,96 (97,91 – 2.424,85)	
Τιμή P	< 0,0001	
<b>OS</b> Διάμεση (μήνες) (95% CI)	20,9 (20,9, NR)	19,4 (16,9, NR)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,74 (0,44 – 1,25)	
Τιμή P	0,27	

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, O: ofatumumab, n: αριθμός ανταποκρινόμενων ατόμων, N: αριθμός ατόμων ανά ομάδα, NR: δεν επετεύχθη (*not reached*). Οι αναλύσεις της PFS, του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης (ORR, *overall response rate*) και του ποσοστού ανταπόκρισης λεμφαδένων (LNR, *lymph node response rate*) βασίστηκαν στην αξιολόγηση από μια ανεξάρτητη επιτροπή επιθεώρησης (IRC).

\* Το ORR ορίζεται ως η αναλογία των ατόμων που πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση (CR, *complete response*) ή μερική ανταπόκριση (PR, *partial response*) και διατήρησαν την ανταπόκρισή τους για τουλάχιστον 8 εβδομάδες.

\*\* Το LNR ορίζεται ως η αναλογία των ατόμων που πέτυχαν  $\geq 50\%$  μείωση στο άθροισμα των γινομένων των μεγαλύτερων κατακόρυφων διαμέτρων των κύριων αλλοιώσεων. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μόνο άτομα που είχαν αξιολογήσεις κατά την έναρξη και  $\geq 1$  εκτιμήσιμες αξιολογήσεις μετά την έναρξη.

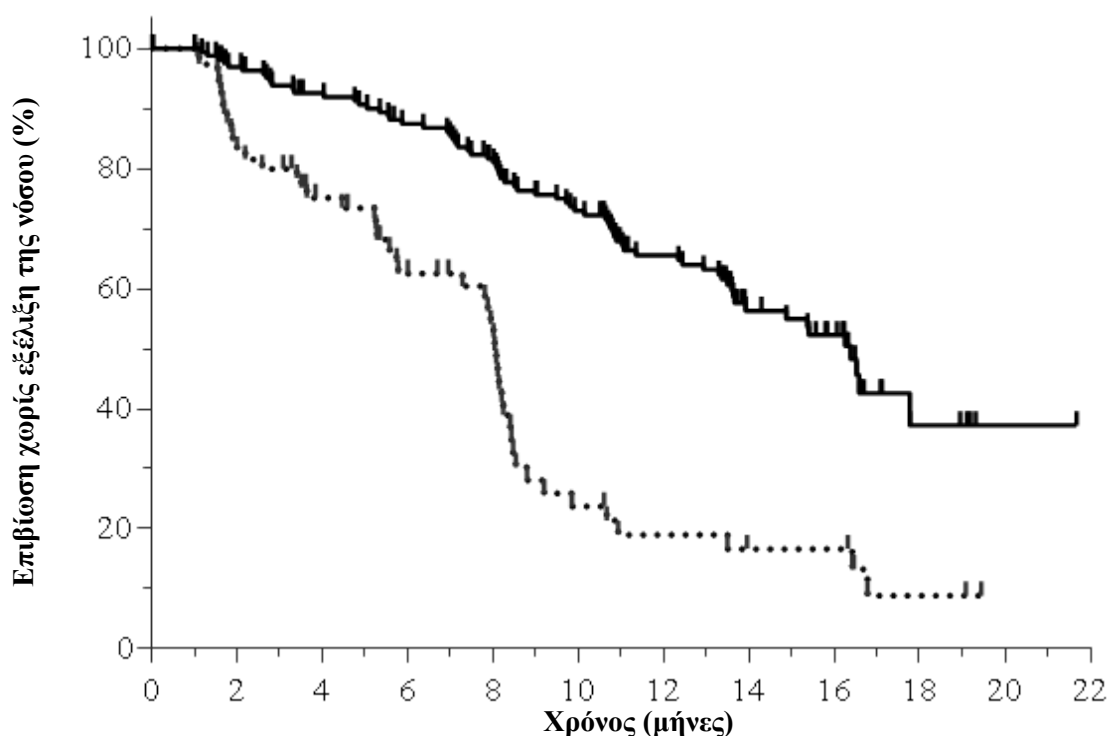


**Πίνακας 6: Περίληψη της PFS και των ποσοστών ανταπόκρισης σε προκαθορισμένες υποομάδες από τη μελέτη 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b>	<b>Ofatumumab</b>
<b>Έλλειψη του 17p/μετάλλαξη του TP53</b>	<b>N = 70</b>	<b>N = 33</b>
PFS διάμεση (μήνες) (95% CI)	13,7 (11,0 – 17,8)	5,8 (4,5 – 8,4)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,32 (0,18 – 0,57)	
ORR (95% CI)	72,9% (60,9 – 82,8)	15,2% (5,1 – 31,9)
<b>Χωρίς μετάλλαξη IGHV</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 68</b>
PFS διάμεση (μήνες) (95% CI)	14,9 (12,4 – 17,8)	7,3 (5,3 – 8,1)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,25 (0,17 – 0,38)	
ORR (95% CI)	74,5% (66,3 – 81,5)	13,2% (6,2 – 23,6)
<b>Ηλικία ≥ 65 ετών</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 60</b>
PFS διάμεση (μήνες) (95% CI)	16,4 (13,4 – 17,8)	8,0 (5,6 – 8,4)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,30 (0,19 – 0,47)	
ORR (95% CI)	72,0% (62,5 – 80,2)	18,3% (9,5 – 30,4)

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, O: ofatumumab, N: αριθμός ατόμων ανά ομάδα

**Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της PFS από τη μελέτη 312-0119 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



N σε κίνδυνο (Συμβάντα)

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

Συνεχής γραμμή: idelalisib + O (N = 174), διακεκομμένη γραμμή: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab, N: αριθμός ατόμων ανά ομάδα

### Κλινική αποτελεσματικότητα στο οζώδες λέμφωμα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της idelalisib αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική κλινική μελέτη μονού σκέλους (μελέτη 101-09) που πραγματοποιήθηκε σε 125 άτομα με λέμφωμα μη-Hodgkin χαμηλού βαθμού κακοήθειας από Β-κύτταρα (iNHL που περιλαμβάνει: FL, n = 72· ΛΜΛ, n = 28· λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα/μακροσφαιριναιμία Waldenström [LPL/WM], n = 10· και λέμφωμα οριακής ζώνης [MZL, *marginal zone lymphoma*], n = 15). Όλα τα άτομα ήταν

ανθεκτικά στη rituximab και 124 από τα 125 άτομα ήταν ανθεκτικά σε τουλάχιστον έναν αλκυλιωτικό παράγοντα. Εκατόν δώδεκα (89,6%) άτομα ήταν ανθεκτικά στην τελευταία τους αγωγή πριν από την είσοδο στη μελέτη.

Από τα 125 άτομα που εντάχθηκαν, 80 (64%) ήταν άνδρες, η διάμεση ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος: 33 έως 87) και 110 (89%) ήταν λευκοί. Τα άτομα έλαβαν 150 mg idelalisib από του στόματος δύο φορές την ημέρα μέχρι να υπάρχουν ενδείξεις εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν το ORR οριζόμενο ως η αναλογία των ατόμων που πέτυχαν CR ή PR (με βάση τα αναθεωρημένα κριτήρια ανταπόκρισης για κακόηθες λέμφωμα [Cheson]) και, για άτομα με μακροσφαιριναιμία Waldenström, μια μικρή ανταπόκριση (MR, *minor response*) (με βάση την αξιολόγηση ανταπόκρισης για μακροσφαιριναιμία Waldenström [Owen]). Η DOR ήταν ένα δευτερεύον τελικό σημείο και καθορίστηκε ως ο χρόνος από την πρώτη τεκμηριωμένη ανταπόκριση (CR, PR ή MR) μέχρι την πρώτη τεκμηρίωση της εξέλιξης της νόσου ή θανάτου από οποιαδήποτε αιτία. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7: Περίληψη της αποτελεσματικότητας στη μελέτη 101-09 (αξιολόγηση IRC)**

Χαρακτηριστικό	Συνολική κοόρτη iNHL (N=125) n (%)	Υποσύνολο FL (N=72) n (%)
ORR *	72 (57,6%)	40 (55,6%)
95% CI	48,4 – 66,4	43,4 – 67,3
Κατηγορία ανταπόκρισης*†		
CR	13 (10,4%)	12 (16,7%)
PR	58 (46,4%)	28 (38,9%)
Διάμεση DOR (μήνες) (95% CI)	12,5 (7,4, 22,4)	11,8 (6,2, 26,9)
Διάμεση PFS (μήνες) (95% CI)	11,1 (8,3, 14,0)	11,0 (8,0, 14,0)
Διάμεση OS (μήνες) (95% CI)	48,6 (33,9, 71,7)	61,2 (38,1, NR)

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, n: αριθμός ανταποκρινόμενων ατόμων

NR: δεν επετεύχθη (*not reached*)

\* Ανταπόκριση όπως προσδιορίστηκε από μια ανεξάρτητη επιτροπή αναθεώρησης (IRC) όπου ORR = πλήρης ανταπόκριση (CR) + μερική ανταπόκριση (PR) + μικρή ανταπόκριση (MR, *minor response*) σε άτομα με WM.

† Στη συνολική κοόρτη iNHL, 1 άτομο (0,6%) με WM είχε MR ως βέλτιστη συνολική ανταπόκριση

Η διάμεση DOR για όλα τα άτομα ήταν 12,5 μήνες (12,5 μήνες για τα άτομα με ΛΜΛ, και 11,8 μήνες για τα άτομα με FL, 20,4 μήνες για τα άτομα με LPL/WM και 18,4 μήνες για τα άτομα με MZL). Μεταξύ των 122 ατόμων με μετρήσιμους λεμφαδένες τόσο κατά την έναρξη όσο και μετά την έναρξη, 71 άτομα (54,9%) πέτυχαν  $\geq 58,2\%$  μείωση από την έναρξη στο άθροισμα των γινομένων των διαμέτρων (SPD, *sum of the products of the diameters*) των κύριων αλλοιώσεων. Από τα 53 άτομα που δεν ανταποκρίθηκαν, 41 (32,8%) είχαν σταθερή νόσο, 10 (8,0%) είχαν εξέλιξη της νόσου και 2 (1,6%) ήταν μη αξιολογήσιμα. Η διάμεση OS, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας παρακολούθησης και για τα 125 άτομα, ήταν 48,6 μήνες. Η διάμεση OS, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας παρακολούθησης για όλα τα άτομα με FL, ήταν 61,2 μήνες.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την idelalisib σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία των νεοπλασμάτων από ώριμα Β-κύτταρα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης idelalisib, παρατηρήθηκαν ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 2 έως 4 ώρες μετά τη δόση υπό συνθήκες πρόσληψης τροφής και μετά από 0,5 έως 1,5 ώρες υπό κατάσταση νηστείας.

Μετά από χορήγηση 150 mg idelalisib δύο φορές την ημέρα, η μέση (εύρος)  $C_{max}$  και AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 1.953 (272, 3.905) ng/ml και 10.439 (2.349, 29.315) ng•h/ml για την idelalisib και 4.039 (669, 10.897) ng/ml και 39.744 (6.002, 119.770) ng•h/ml για το GS-563117, αντίστοιχα. Οι εκθέσεις πλάσματος ( $C_{max}$  και AUC) στην idelalisib είναι περίπου ανάλογες προς τη δόση μεταξύ 50 mg και 100 mg και λιγότερο ανάλογες προς τη δόση πάνω από τα 100 mg.

### Επιδράσεις της τροφής

Σε σχέση με την κατάσταση νηστείας, η χορήγηση μιας μορφής καψακίου (σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης) της idelalisib με ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά προκάλεσε καμία μεταβολή στην  $C_{max}$  και αύξηση κατά 36% στη μέση  $AUC_{inf}$ . Η idelalisib μπορεί να χορηγηθεί χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η τροφή.

### Κατανομή

Η idelalisib συνδέεται κατά 93% έως 94% στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος σε συγκεντρώσεις που παρατηρούνται κλινικά. Ο μέσος λόγος συγκέντρωσης στο αίμα προς πλάσμα ήταν περίπου 0,5. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής για την idelalisib (μέσος) ήταν περίπου 96 l.

### Βιομετασχηματισμός

Η idelalisib μεταβολίζεται κυρίως μέσω της αλδεϋδο-οξειδάσης και σε μικρότερο βαθμό μέσω του CYP3A και του UGT1A4. Ο κύριος και μόνος κυκλοφορών μεταβολίτης, GS-563117, είναι αδρανής έναντι της PI3Kδ.

### Αποβολή

Η ημίσεια ζωή τελικής απέκκρισης της idelalisib ήταν 8,2 (εύρος: 1,9-37,2) ώρες και η φαινομενική κάθαρση της idelalisib ήταν 14,9 (εύρος: 5,1-63,8) l/h μετά την από του στόματος χορήγηση 150 mg idelalisib δύο φορές την ημέρα. Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 150 mg σημασμένης με [<sup>14</sup>C] idelalisib, περίπου 78% και 15% απεκκρίθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Αμετάβλητη idelalisib αποτελούσε το 23% της ολικής ραδιενέργειας που ανακτήθηκε στα ούρα σε διάρκεια 48 ωρών και το 12% της ολικής ραδιενέργειας που ανακτήθηκε στα κόπρανα σε διάρκεια 144 ωρών.

### In vitro δεδομένα αλληλεπιδράσεων

*In vitro* δεδομένα έδειξαν ότι η idelalisib δεν είναι αναστολέας των μεταβολικών ενζύμων CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A ή UGT1A1 ή των μεταφορέων OAT1, OAT3 ή OCT2.

Το GS-563117 δεν είναι αναστολέας των μεταβολικών ενζύμων CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή UGT1A1 ή των μεταφορέων P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ή OCT2.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Φύλο και φυλή

Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού έδειξαν ότι το φύλο και η φυλή δεν είχαν καμία κλινικά σχετική επίδραση στις εκθέσεις στην idelalisib ή στο GS-563117.

#### Ηλικιωμένοι

Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού έδειξαν ότι η ηλικία δεν είχε καμία κλινικά σχετική επίδραση στις εκθέσεις στην idelalisib ή στο GS-563117, συμπεριλαμβανομένων ηλικιωμένων ατόμων (ηλικίας 65 ετών και άνω), σε σύγκριση με νεότερα άτομα.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Μια μελέτη της φαρμακοκινητικής και της ασφάλειας της idelalisib πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα και σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη CrCl 15 έως 29 ml/min). Μετά από εφάπαξ δόση των 150 mg, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές μεταβολές στις εκθέσεις στην idelalisib ή στο GS-563117 σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Μια μελέτη της φαρμακοκινητικής και της ασφάλειας της idelalisib πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα και σε άτομα με μέτρια (Κατηγορία Child-Pugh B) ή σοβαρή (Κατηγορία Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία. Μετά από εφάπαξ δόση των 150 mg, η AUC της idelalisib (ολική, δηλ. δεσμευμένη συν αδέσμευτη) ήταν ~60% υψηλότερη στη μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με αντίστοιχους μάρτυρες. Η AUC της idelalisib (αδέσμευτη), αφού ελήφθησαν υπόψη διαφορές στη δέσμευση σε πρωτεΐνες, ήταν ~80% (1,8 φορές) υψηλότερη στη μέτρια και ~152% (2,5 φορές) υψηλότερη στη σοβαρή δυσλειτουργία σε σύγκριση με αντίστοιχους μάρτυρες.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της idelalisib στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η idelalisib προκάλεσε λεμφοειδική εξάντληση στο σπλήνα, το θύμο, τους λεμφαδένες και το σχετιζόμενο με το έντερο λεμφοειδή ιστό. Γενικά, οι εξαρτώμενες από τα Β-λεμφοκύτταρα περιοχές επηρεάστηκαν περισσότερο από τις εξαρτώμενες από τα Τ-λεμφοκύτταρα περιοχές. Στους αρουραίους, η idelalisib έχει το δυναμικό να αναστείλει την αντισωματική Τ-κυτταρική εξαρτώμενη απόκριση. Ωστόσο, η idelalisib δεν ανέστειλε τη φυσιολογική απόκριση του ξενιστή στον *Staphylococcus aureus* και δεν επιδείνωσε τη μυελοκατασταλτική δράση της κυκλοφωσφαμίδης. Η idelalisib δεν θεωρείται ότι έχει ευρεία ανοσοκατασταλτική δράση.

Η idelalisib προκάλεσε φλεγμονώδεις μεταβολές σε αρουραίους και σκύλους. Σε μελέτες μέχρι 4 εβδομάδες σε αρουραίους και σκύλους, παρατηρήθηκε ηπατική νέκρωση σε εκθέσεις 7 και 5 φορές υψηλότερες από εκείνη του ανθρώπου με βάση την AUC, αντίστοιχα. Αυξήσεις των τρανσαμινασών ορού συσχετίστηκαν με ηπατική νέκρωση σε σκύλους, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σε αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκε ηπατική δυσλειτουργία ή χρόνιες αυξήσεις των τρανσαμινασών σε αρουραίους ή σκύλους σε μελέτες 13 εβδομάδων και μεγαλύτερης διάρκειας.

#### Γονοτοξικότητα

Η idelalisib δεν προκάλεσε μεταλλάξεις στη δοκιμασία μικροβιακής μεταλλαξιγένεσης (Ames), δεν ήταν κλαστογόνος στη δοκιμασία χρωμοσωμικών ανωμαλιών *in vitro* με χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και δεν ήταν γονοτοξική σε *in vivo* δοκιμές μικροπυρήνα σε αρουραίους.

#### Καρκινογόνος δράση

Το δυναμικό καρκινογένεσης της idelalisib αξιολογήθηκε σε μία διαγονιδιακή RasH2 μελέτη σε ποντικούς διάρκειας 26 εβδομάδων και σε μια μελέτη διάρκειας 2 ετών σε αρουραίους. Η Idelalisib δεν εμφάνισε καρκινογόνο δράση σε εκθέσεις έως και 1,4 / 7,9 φορές (αρσενικό/θηλυκό) σε ποντικούς σε σύγκριση με την έκθεση σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες στους οποίους χορηγήθηκε η συνιστώμενη δόση των 150 mg δύο φορές την ημέρα. Αύξηση των όγκων των κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος σχετιζόμενη με τη δόση του φαρμάκου παρατηρήθηκε με χαμηλή επίπτωση σε αρσενικούς αρουραίους σε εκθέσεις έως και 0,4 φορές σε σύγκριση με την έκθεση σε ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση. Παρόμοιο εύρημα δεν παρατηρήθηκε σε θηλυκούς αρουραίους σε περιθώριο έκθεσης έως και 0,62 φορές.

#### Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη

Σε μια μελέτη ανάπτυξης των εμβρύων-κυημάτων σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση, δυσπλασίες (απουσία ουραίων σπονδύλων και σε ορισμένες περιπτώσεις επίσης ιερών σπονδύλων), σκελετικές μεταβολές και χαμηλότερο σωματικό βάρος των εμβρύων. Δυσπλασίες

παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις από 12 φορές την ανθρώπινη έκθεση με βάση την AUC. Οι επιδράσεις στην ανάπτυξη των εμβρύων-κυημάτων δεν διερευνήθηκαν σε δεύτερο είδος.

Εκφύλιση των σπερματικών σωληναρίων στους όρχεις παρατηρήθηκε σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 2 έως 13 εβδομάδων σε σκύλους και αρουραίους, αλλά όχι σε μελέτες 26 εβδομάδων και μεγαλύτερης διάρκειας. Σε μια μελέτη γονιμότητας σε αρσενικούς αρουραίους, παρατηρήθηκαν μειώσεις στο βάρος της επιδιδυμίδας και των όρχεων, αλλά δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στις παραμέτρους ζευγαρώματος ή γονιμότητας, ούτε εκφυλισμός ή απώλεια της σπερματογένεσης. Η γονιμότητα των θηλυκών αρουραίων δεν επηρεάστηκε.

#### Φωτοτοξικότητα

Η αξιολόγηση του δυναμικού για φωτοτοξικότητα στην εμβρυϊκή ινοβλαστική κυτταρική σειρά ποντικού BALB/c 3T3 ήταν αμφίροπη για την idelalisib λόγω κυτταροτοξικότητας στον *in vitro* προσδιορισμό. Ο μείζων μεταβολίτης, GS-563117, μπορεί να ενισχύσει τη φωτοτοξικότητα όταν τα κύτταρα εκτίθενται ταυτόχρονα στο UVA φως. Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος ότι η idelalisib, μέσω του μείζονος μεταβολίτη της, GS-563117, μπορεί να προκαλέσει φωτοευαισθησία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463)  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο άμυλο  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Τάλκης (E553B)  
Οξείδιο του σιδήρου κόκκινο (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), κλεισμένη με πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, η οποία περιέχει 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και ένα πολυεστερικό σπείρωμα

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιάλη.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/938/002

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Σεπτεμβρίου 2014  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 30 Απριλίου 2019

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 8 μήνες μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο ΚΑΚ θα υποβάλλει τις PSURs για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΟΥΤΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zydelig 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
idelalisib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg idelalisib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει sunset yellow FCF (E110), βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/938/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Zydelig 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zydelig 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
idelalisib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg idelalisib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει sunset yellow FCF (E110), βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/938/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΟΥΤΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zydelig 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
idelalisib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg idelalisib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/938/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Zydelig 150 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zydelig 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
idelalisib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg idelalisib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/938/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Zydelig 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία idelalisib

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zydelig και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zydelig
3. Πώς να πάρετε το Zydelig
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zydelig
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Zydelig και ποια είναι η χρήση του

Το Zydelig είναι ένα φάρμακο κατά του καρκίνου που περιέχει τη δραστική ουσία idelalisib. Λειτουργεί αναστέλλοντας τις επιδράσεις ενός ενζύμου που εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται λεμφοκύτταρα. Λόγω του ότι αυτό το ένζυμο είναι υπερενεργοποιημένο σε ορισμένα καρκινικά λευκά αιμοσφαίρια, αναστέλλοντάς το, το Zydelig θα καταστρέψει και θα μειώσει τον αριθμό των καρκινικών κυττάρων.

Το Zydelig μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία δύο διαφορετικών καρκίνων σε ενήλικες:

##### **Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία**

Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) είναι ένας καρκίνος ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται Β-λεμφοκύτταρα. Σε αυτήν τη νόσο, τα λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται υπερβολικά γρήγορα και ζουν για μεγάλο χρονικό διάστημα, έτσι ώστε υπάρχει υπερβολικός αριθμός από αυτά που κυκλοφορούν στο αίμα.

Στην ΧΛΛ, η θεραπεία με το Zydelig χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο (rituximab) σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ορισμένους παράγοντες υψηλού κινδύνου ή σε ασθενείς των οποίων ο καρκίνος έχει επανέλθει μετά από τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.

##### **Οξώδες λέμφωμα**

Το οξώδες λέμφωμα (FL) είναι ένας καρκίνος ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται Β-λεμφοκύτταρα. Στο οξώδες λέμφωμα, τα Β-λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται υπερβολικά γρήγορα και ζουν για μεγάλο χρονικό διάστημα, έτσι ώστε υπάρχει υπερβολικός αριθμός από αυτά στους λεμφαδένες. Στο FL, το Zydelig χρησιμοποιείται μόνο του σε ασθενείς των οποίων ο καρκίνος δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία με δύο προηγούμενες θεραπείες κατά του καρκίνου.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zydelig

### Μην πάρετε το Zydelig

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην idelalisib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).  
→ **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας** εάν αυτό ισχύει για σας.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Zydelig. Ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα
- εάν έχετε οποιοσδήποτε άλλες ιατρικές καταστάσεις ή ασθένεια (ιδίως λοίμωξη ή πυρετό).

Σοβαρές και θανατηφόρες λοιμώξεις έχουν συμβεί σε ασθενείς που παίρνουν Zydelig. Θα πρέπει να παίρνετε ένα πρόσθετο φάρμακο παρεχόμενο από τον γιατρό σας ενόσω παίρνετε Zydelig για να αποτρέψετε έναν τύπο λοίμωξης. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για ενδείξεις λοίμωξης. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν αρρωστήσετε (ιδίως με πυρετό, βήχα ή αναπνευστικές δυσκολίες) ενόσω παίρνετε Zydelig.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε ή κάποιος παρατηρήσει σε εσάς: απώλεια μνήμης, προβλήματα σκέψης, δυσκολία στη βάρδιση ή απώλεια της όρασης – αυτά μπορεί να οφείλονται σε μία πολύ σπάνια αλλά σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη που μπορεί να είναι θανατηφόρος (προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια ή PML).

**Θα χρειαστείτε τακτικές εξετάσεις αίματος** πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zydelig. Αυτό γίνεται για να ελέγχεται ότι δεν έχετε κάποια λοίμωξη, ότι το συκώτι σας λειτουργεί καλά και ότι οι αριθμοί των αιμοσφαιρίων σας είναι φυσιολογικοί. Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία για κάποιο χρονικό διάστημα, προτού αρχίσετε τη θεραπεία ξανά στην ίδια ή χαμηλότερη δόση. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να αποφασίσει να διακόψει οριστικά τη θεραπεία με το Zydelig.

Το Zydelig μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διάρροια. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως με το πρώτο σημείο διάρροιας.

Το Zydelig μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή των πνευμόνων. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως:

- εάν έχετε νέο ή επιδεινούμενο βήχα
- εάν έχετε δύσπνοια ή δυσκολία με την αναπνοή.

Με τη θεραπεία με idelalisib έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές παθήσεις φλυκταίνωσης, μεταξύ των οποίων σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, καθώς και αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS). Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που περιγράφονται στην παράγραφο 4 σταματήστε τη χρήση της idelalisib και αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως:

- εάν έχετε ερυθρότητα και φυσαλίδες του δέρματος
- εάν έχετε οίδημα και φλυκταίνωση στο εσωτερικό του στόματος, στον φάρυγγα, στη μύτη, στα γεννητικά όργανα ή/και στα μάτια

Οι εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων (ονομάζονται «λεμφοκύτταρα») στο αίμα σας κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Κάτι τέτοιο είναι αναμενόμενο και μπορεί να διαρκέσει για μερικούς μήνες. Αυτό δεν σημαίνει γενικά ότι ο καρκίνος του αίματος επιδεινώνεται. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τις αιματολογικές σας τιμές πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zydelig και, σε σπάνιες περιπτώσεις, ενδέχεται να χρειαστεί να σας δώσει άλλο φάρμακο. Ζητήστε από τον γιατρό σας να σας εξηγήσει τη σημασία των αποτελεσμάτων των εξετάσεών σας.

## Παιδιά και έφηβοι

Μη χορηγήσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

## Άλλα φάρμακα και Zydelig

Το Zydelig δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με οποιαδήποτε άλλα φάρμακα εκτός εάν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι είναι ασφαλές να το κάνετε.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό, καθώς η χρήση περισσότερων από ένα φαρμάκων ταυτόχρονα μπορεί να ενισχύσει ή να αποδυναμώσει τη δράση τους.

Η λήψη του Zydelig με ορισμένα φάρμακα μπορεί να τα κάνει να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- **αλφουζοσίνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διογκωμένου προστάτη
- **δαβιγατράνη, βαρφαρίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να αραιώνουν το αίμα
- **αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δισοπυραμίδη, λιδοκαΐνη, κινιδίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων
- **διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ημικρανίας
- **σισαπρίδη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων στομαχικών προβλημάτων
- **πιμοζίδη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μη φυσιολογικών σκέψεων ή συναισθημάτων
- **μιδαζολάμη, τριαζολάμη**, όταν λαμβάνονται από το στόμα για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε και/ή για την αντιμετώπιση του άγχους
- **κουετιαπίνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής
- **αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης και καρδιακών προβλημάτων
- **βοσεντάνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης
- **σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ανικανότητας και της πνευμονικής υπέρτασης, μια πνευμονική πάθηση που καθιστά δύσκολη την αναπνοή
- **βουδεσονίδη, φλουτικαζόνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας και του άσθματος και **σαλμετερόλη**, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άσθματος
- **ριφαμπουτίνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης
- **ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων
- **μποςεπρεβίρη, τελαπρεβίρη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C
- **καρβαμαζεπίνη, S-μεφαινυτοΐνη, φαινυτοΐνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη επιληπτικών κρίσεων
- **ριφαμπικίνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη και θεραπεία της φυματίωσης και άλλων λοιμώξεων
- **St. John's wort (*Hypericum perforatum*/υπερικό/βαλσαμόχορτο)**, ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος
- **αλφεντανίλη, φαιντανύλη, μεθαδόνη, βουπρενορφίνη/ναλοξόνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από τον πόνο
- **κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού σας μετά από μία μεταμόσχευση
- **κολχικίνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας

- **τραζοδόνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- **βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, ζολπιδέμη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαταραχών του νευρικού συστήματος
- **δασατινίμη, νιλοτινίμη, πακλιταξέλη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου
- **από του στόματος ή εμφυτευόμενα ορμονικά αντισυλληπτικά**, που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της εγκυμοσύνης
- **κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- **ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης

Το Zydelig μπορεί να συνταγογραφηθεί σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της ΧΛΛ. Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης που παρέχονται με αυτά τα φάρμακα.

Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε απορίες σχετικά με οποιοδήποτε από τα φάρμακά σας.

### Κύηση και θηλασμός

- Το Zydelig δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια αυτού του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες.
- Χρησιμοποιείτε μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης για να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ υποβάλλεστε σε θεραπεία με το Zydelig και για 1 μήνα μετά την τελευταία σας θεραπεία.
- Το Zydelig μπορεί να κάνει το αντισυλληπτικό «χάπι» και τα εμφυτευόμενα ορμονικά αντισυλληπτικά να λειτουργούν λιγότερο καλά. Πρέπει επίσης να χρησιμοποιείτε μια αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού όπως προφυλακτικά ή το «σπирάλ» για όσο χρονικό διάστημα παίρνετε Zydelig και για 1 μήνα μετά την τελευταία σας θεραπεία.
- **Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν μείνετε έγκυος.**

**Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ παίρνετε Zydelig.** Εάν επί του παρόντος θηλάζετε, συζητήστε με τον γιατρό σας προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία. Δεν είναι γνωστό εάν η δραστική ουσία του Zydelig περνά στο ανθρώπινο γάλα.

### Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zydelig δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

### Το Zydelig περιέχει sunset yellow FCF (E110)

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε αλλεργία στο sunset yellow FCF (E110). Το Zydelig περιέχει sunset yellow FCF, το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

## 3. Πώς να πάρετε το Zydelig

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

**Η συνιστώμενη δόση** είναι 150 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα. Ωστόσο, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει αυτήν τη δόση σε 100 mg δύο φορές την ημέρα εάν παρουσιάσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το Zydelig μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

**Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο.** Μη μασάτε ή σπάζετε το δισκίο. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε προβλήματα να καταπιείτε δισκία.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zydelig από την κανονική**

Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Zydelig από τη συνιστώμενη, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).

Συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη και αυτό το φύλλο οδηγιών μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zydelig**

Φροντίστε ώστε να μην παραλείψετε δόσεις του Zydelig. Εάν παραλείψετε μια δόση για λιγότερο από 6 ώρες, πάρτε τη δόση που παραλείψατε αμέσως. Κατόπιν πάρτε την επόμενη δόση σας ως συνήθως. Εάν παραλείψετε μια δόση για περισσότερο από 6 ώρες, περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα.

### **Μη σταματήσετε να παίρνετε το Zydelig**

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το υποδείξει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.**

**ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ να παίρνετε το Zydelig και αναζητήστε ιατρική βοήθεια αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:**

- Κοκκινωπές πλάκες στον κορμό, μικρές αλλαγές στο χρώμα του δέρματος, συχνά με φλύκταινες στο κέντρο, αποφολίδωση του δέρματος, έλκη στο στόμα, τον φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια. Αυτά τα σοβαρά δερματικά εξανθήματα μπορεί να εκδηλώνονται μετά από πυρετό και γριπώδη συμπτώματα (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- Γενικευμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος και διογκωμένοι λεμφαδένες (σύνδρομο DRESS).

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια/φλεγμονή του παχέος εντέρου
- εξάνθημα
- αλλαγές στον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων
- λοιμώξεις
- πυρετός

*Οι εξετάσεις αίματος μπορεί επίσης να δείξουν:*

- αυξημένα επίπεδα αίματος των ηπατικών ενζύμων

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- φλεγμονή των πνευμόνων
- ηπατική βλάβη



Οι εξετάσεις αίματος μπορεί επίσης να δείξουν:

- αυξημένα επίπεδα αίματος των λιπιδίων

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Zydelig**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Zydelig**

- **Η δραστική ουσία είναι** η idelalisib. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg idelalisib.

- **Τα άλλα συστατικά είναι:**

*Πυρήνας δισκίου:*

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463), καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο άμυλο, στεατικό μαγνήσιο.

*Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:*

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521), διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης (E553B), sunset yellow FCF (E110) (βλ. Παράγραφο 2, *Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zydelig*).

#### **Εμφάνιση του Zydelig και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι πορτοκαλί, ωοειδούς σχήματος δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «100» στην άλλη πλευρά.

Είναι διαθέσιμες οι ακόλουθες συσκευασίες: εξωτερικό χάρτινο κουτί που περιέχει 1 πλαστική φιάλη με 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

**Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Zydelig 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία idelalisib

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zydelig και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zydelig
3. Πώς να πάρετε το Zydelig
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zydelig
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Zydelig και ποια είναι η χρήση του

Το Zydelig είναι ένα φάρμακο κατά του καρκίνου που περιέχει τη δραστική ουσία idelalisib. Λειτουργεί αναστέλλοντας τις επιδράσεις ενός ενζύμου που εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται λεμφοκύτταρα. Λόγω του ότι αυτό το ένζυμο είναι υπερενεργοποιημένο σε ορισμένα καρκινικά λευκά αιμοσφαίρια, αναστέλλοντάς το, το Zydelig θα καταστρέψει και θα μειώσει τον αριθμό των καρκινικών κυττάρων.

Το Zydelig μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία δύο διαφορετικών καρκίνων σε ενήλικες:

##### **Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία**

Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) είναι ένας καρκίνος ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται Β-λεμφοκύτταρα. Σε αυτήν τη νόσο, τα λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται υπερβολικά γρήγορα και ζουν για μεγάλο χρονικό διάστημα, έτσι ώστε υπάρχει υπερβολικός αριθμός από αυτά που κυκλοφορούν στο αίμα.

Στην ΧΛΛ, η θεραπεία με το Zydelig χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο (rituximab) σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ορισμένους παράγοντες υψηλού κινδύνου ή σε ασθενείς των οποίων ο καρκίνος έχει επανέλθει μετά από τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.

##### **Οξώδες λέμφωμα**

Το οξώδες λέμφωμα (FL) είναι ένας καρκίνος ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται Β-λεμφοκύτταρα. Στο οξώδες λέμφωμα, τα Β-λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται υπερβολικά γρήγορα και ζουν για μεγάλο χρονικό διάστημα, έτσι ώστε υπάρχει υπερβολικός αριθμός από αυτά στους λεμφαδένες. Στο FL, το Zydelig χρησιμοποιείται μόνο του σε ασθενείς των οποίων ο καρκίνος δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία με δύο προηγούμενες θεραπείες κατά του καρκίνου.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zydelig

### Μην πάρετε το Zydelig

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην idelalisib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).  
→ **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας** εάν αυτό ισχύει για σας.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Zydelig. Ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα
- εάν έχετε οποιοσδήποτε άλλες ιατρικές καταστάσεις ή ασθένεια (ιδίως λοίμωξη ή πυρετό).

Σοβαρές και θανατηφόρες λοιμώξεις έχουν συμβεί σε ασθενείς που παίρνουν Zydelig. Θα πρέπει να παίρνετε ένα πρόσθετο φάρμακο παρεχόμενο από τον γιατρό σας ενόσω παίρνετε Zydelig για να αποτρέψετε έναν τύπο λοίμωξης. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για ενδείξεις λοίμωξης. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν αρρωστήσετε (ιδίως με πυρετό, βήχα ή αναπνευστικές δυσκολίες) ενόσω παίρνετε Zydelig.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε ή κάποιος παρατηρήσει σε εσάς: απώλεια μνήμης, προβλήματα σκέψης, δυσκολία στη βάδιση ή απώλεια της όρασης – αυτά μπορεί να οφείλονται σε μία πολύ σπάνια αλλά σοβαρή εγκεφαλική λοίμωξη που μπορεί να είναι θανατηφόρος (προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια ή PML).

**Θα χρειαστείτε τακτικές εξετάσεις αίματος** πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zydelig. Αυτό γίνεται για να ελέγχεται ότι δεν έχετε κάποια λοίμωξη, ότι το συκώτι σας λειτουργεί καλά και ότι οι αριθμοί των αιμοσφαιρίων σας είναι φυσιολογικοί. Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία για κάποιο χρονικό διάστημα, προτού αρχίσετε τη θεραπεία ξανά στην ίδια ή χαμηλότερη δόση. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να αποφασίσει να διακόψει οριστικά τη θεραπεία με το Zydelig.

Το Zydelig μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διάρροια. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως με το πρώτο σημείο διάρροιας.

Το Zydelig μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή των πνευμόνων. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως:

- εάν έχετε νέο ή επιδεινούμενο βήχα
- εάν έχετε δύσπνοια ή δυσκολία με την αναπνοή.

Με τη θεραπεία με idelalisib έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές παθήσεις φλυκταίνωσης, μεταξύ των οποίων σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, καθώς και αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS). Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που περιγράφονται στην παράγραφο 4 σταματήστε τη χρήση της idelalisib και αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως:

- εάν έχετε ερυθρότητα και φυσαλίδες του δέρματος
- εάν έχετε οίδημα και φλυκταίνωση στο εσωτερικό του στόματος, στον φάρυγγα, στη μύτη, στα γεννητικά όργανα ή/και στα μάτια

Οι εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων (ονομάζονται «λεμφοκύτταρα») στο αίμα σας κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Κάτι τέτοιο είναι αναμενόμενο και μπορεί να διαρκέσει για μερικούς μήνες. Αυτό δεν σημαίνει γενικά ότι ο καρκίνος του αίματος επιδεινώνεται. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τις αιματολογικές σας τιμές πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zydelig και, σε σπάνιες περιπτώσεις, ενδέχεται να χρειαστεί να σας δώσει άλλο φάρμακο. Ζητήστε από τον γιατρό σας να σας εξηγήσει τη σημασία των αποτελεσμάτων των εξετάσεών σας.

## Παιδιά και έφηβοι

Μη χορηγήσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

## Άλλα φάρμακα και Zydelig

Το Zydelig δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με οποιαδήποτε άλλα φάρμακα εκτός εάν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι είναι ασφαλές να το κάνετε.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό, καθώς η χρήση περισσότερων από ένα φαρμάκων ταυτόχρονα μπορεί να ενισχύσει ή να αποδυναμώσει τη δράση τους.

Η λήψη του Zydelig με ορισμένα φάρμακα μπορεί να τα κάνει να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- **αλφουζοσίνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διογκωμένου προστάτη
- **δαβιγατράνη, βαρφαρίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να αραιώνουν το αίμα
- **αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δισοπυραμίδη, λιδοκαΐνη, κινιδίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων
- **διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ημικρανίας
- **σισαπρίδη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων στομαχικών προβλημάτων
- **πιμοζίδη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μη φυσιολογικών σκέψεων ή συναισθημάτων
- **μιδαζολάμη, τριαζολάμη**, όταν λαμβάνονται από το στόμα για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε και/ή για την αντιμετώπιση του άγχους
- **κουετιαπίνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής
- **αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης και καρδιακών προβλημάτων
- **βοσεντάνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης
- **σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ανικανότητας και της πνευμονικής υπέρτασης, μια πνευμονική πάθηση που καθιστά δύσκολη την αναπνοή
- **βουδεσονίδη, φλουτικαζόνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας και του άσθματος και **σαλμετερόλη**, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άσθματος
- **ριφαμπουτίνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης
- **ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων
- **μποςεπρεβίρη, τελαπρεβίρη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C
- **καρβαμαζεπίνη, S-μεφαιυντοΐνη, φαιντοΐνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη επιληπτικών κρίσεων
- **ριφαμπικίνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη και θεραπεία της φυματίωσης και άλλων λοιμώξεων
- **St. John's wort (*Hypericum perforatum*/υπερικό/βαλσαμόχορτο)**, ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη και το άγχος
- **αλφεντανίλη, φαιντανύλη, μεθαδόνη, βουπρενορφίνη/ναλοξόνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από τον πόνο
- **κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού σας μετά από μία μεταμόσχευση
- **κολχικίνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας

- **τραζοδόνη**, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- **βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, ζολπιδέμη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαταραχών του νευρικού συστήματος
- **δασατινίμη, νιλοτινίμη, πακλιταξέλη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου
- **από του στόματος ή εμφυτευόμενα ορμονικά αντισυλληπτικά**, που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της εγκυμοσύνης
- **κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- **ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη**, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης

Το Zydelig μπορεί να συνταγογραφηθεί σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της ΧΛΛ. Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης που παρέχονται με αυτά τα φάρμακα.

Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε απορίες σχετικά με οποιοδήποτε από τα φάρμακά σας.

### Κύηση και θηλασμός

- Το Zydelig δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια αυτού του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες.
- Χρησιμοποιείτε μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης για να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ υποβάλλεστε σε θεραπεία με το Zydelig και για 1 μήνα μετά την τελευταία σας θεραπεία.
- Το Zydelig μπορεί να κάνει το αντισυλληπτικό «χάπι» και τα εμφυτευόμενα ορμονικά αντισυλληπτικά να λειτουργούν λιγότερο καλά. Πρέπει επίσης να χρησιμοποιείτε μια αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού όπως προφυλακτικά ή το «σπирάλ» για όσο χρονικό διάστημα παίρνετε Zydelig και για 1 μήνα μετά την τελευταία σας θεραπεία.
- **Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν μείνετε έγκυος.**

**Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ παίρνετε Zydelig.** Εάν επί του παρόντος θηλάζετε, συζητήστε με τον γιατρό σας προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία. Δεν είναι γνωστό εάν η δραστική ουσία του Zydelig περνά στο ανθρώπινο γάλα.

### Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zydelig δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

## 3. Πώς να πάρετε το Zydelig

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

**Η συνιστώμενη δόση** είναι 150 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα. Ωστόσο, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει αυτήν τη δόση σε 100 mg δύο φορές την ημέρα εάν παρουσιάσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το Zydelig μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

**Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο.** Μη μασάτε ή σπάζετε το δισκίο. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε προβλήματα να καταπιείτε δισκία.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zydelig από την κανονική**

Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Zydelig από τη συνιστώμενη, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).

Συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη και αυτό το φύλλο οδηγιών μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zydelig**

Φροντίστε ώστε να μην παραλείψετε δόσεις του Zydelig. Εάν παραλείψετε μια δόση για λιγότερο από 6 ώρες, πάρτε τη δόση που παραλείψατε αμέσως. Κατόπιν πάρτε την επόμενη δόση σας ως συνήθως. Εάν παραλείψετε μια δόση για περισσότερο από 6 ώρες, περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα.

### **Μη σταματήσετε να παίρνετε το Zydelig**

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το υποδείξει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.**

**ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ να παίρνετε το Zydelig και αναζητήστε ιατρική βοήθεια αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:**

- Κοκκινωπές πλάκες στον κορμό, μικρές αλλαγές στο χρώμα του δέρματος, συχνά με φλύκταινες στο κέντρο, αποφολίδωση του δέρματος, έλκη στο στόμα, τον φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια. Αυτά τα σοβαρά δερματικά εξανθήματα μπορεί να εκδηλώνονται μετά από πυρετό και γριπώδη συμπτώματα (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- Γενικευμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος και διογκωμένοι λεμφαδένες (σύνδρομο DRESS).

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια/φλεγμονή του παχέος εντέρου
- εξάνθημα
- αλλαγές στον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων
- λοιμώξεις
- πυρετός

*Οι εξετάσεις αίματος μπορεί επίσης να δείξουν:*

- αυξημένα επίπεδα αίματος των ηπατικών ενζύμων

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- φλεγμονή των πνευμόνων
- ηπατική βλάβη



Οι εξετάσεις αίματος μπορεί επίσης να δείξουν:

- αυξημένα επίπεδα αίματος των λιπιδίων

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Zydelig**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Zydelig**

- **Η δραστική ουσία είναι** η idelalisib. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg idelalisib.
- **Τα άλλα συστατικά είναι:**  
*Πυρήνας δισκίου:*  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463), καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο άμυλο, στεατικό μαγνήσιο.

*Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:*

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521), διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης (E553B), οξείδιο του σιδήρου κόκκινο (E172).

#### **Εμφάνιση του Zydelig και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ροζ, ωοειδούς σχήματος δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «150» στην άλλη πλευρά.

Είναι διαθέσιμες οι ακόλουθες συσκευασίες: εξωτερικό χάρτινο κουτί που περιέχει 1 πλαστική φιάλη με 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

**Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.