

Zydelig

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

VI.2 Julkisen yhteenvetdon osiot

Tämä on Zydelig-valmisteen riskienhallintasuunnitelman yhteenveto, jossa esitetään toimenpiteet, joilla varmistetaan, että Zydelig-valmistetta käytetään mahdollisimman turvallisesti. Katso täältä lisätietoja riskienhallintasuunnitelman yhteenvetoista.

Tätä riskienhallintasuunnitelman yhteenvetoa tulisi lukea yhdessä Euroopan julkisen arviointiläusunnon (EPAR) yhteenvetdon ja Zydelig-valmisteen valmisteyhteenvetdon ja pakkausselosteen kanssa. Ne on julkaistu Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Zydelig on syöpälääke, jota käytetään kahden eri syövän hoidossa: krooninen lymfaattinen leukemia ja follikulaarinen lymfooma.

Krooninen lymfaattinen leukemia (B-lymfosyytiksi kutsutun valkosolutyyppin syöpä) on harvinainen sairaus, johon sairastuu länsimaissa vuosittain noin 4 ihmistä 10 000 ihmistä kohti. Sairastuneet ovat pääasiassa iäkkäitä henkilöitä, tyypillisesti noin 70-vuotiaita. Sairauden kulku vaihtelee paljon, ja pienen riskin ryhmään kuuluvien potilaiden elinajan odote saattaa olla yli 10 vuotta, kun taas suuren riskin ryhmään kuuluvilla se saattaa olla 2 vuotta.

Follikulaarinen lymfooma on toisen B-lymfosyyttien syövän indolentti (eli hitaasti kehittyvä) muoto, joka tunnetaan nimellä non-Hodgkin-lymfooma. Useimmat indolentin non-Hodgkin-lymfooman tapaukset todetaan yli 60-vuotiailla. Myös tämä on harvinainen sairaus, johon sairastuu korkeintaan 4 ihmistä 10 000 ihmistä kohti. Jos potilas saa hoitoa, elinajan odote voi syövän levinneisyyden (asteen) ja sijainnin mukaan olla 5 vuodesta jopa 10 vuoteen tai enemmän.

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Päätutkimuksessa, johon osallistui 220 aiemmin hoidettua kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavaa potilasta, Zydelig-valmisteen todettiin olevan syövän hoidossa lumelääkettä (valmistetta, joka ei sisällä vaikuttavaa ainetta) tehokkaampi, kun Zydelig ja lumelääke annettiin yhdistelmänä toisen lääkkeen, rituksimabin, kanssa: tila koheni 75 %:lla Zydelig-valmistetta saaneista potilaista, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla potilailla oli 15 %. Zydelig oli lumelääkettä tehokkaampi myös sellaisten potilaiden alaryhmässä, joiden syöpäsoluissa oli tietty geenimutaatio, jonka vuoksi kemo-immunoterapia ei sopinut potilaille.

Toisessa päätutkimuksessa arvioitiin Zydelig-valmistetta potilailla, joilla oli erilaisia lymfoomia, kuten 72 potilaalla, joilla oli follikulaarinen lymfooma, joka ei ollut reagoinut kahteen aiempaan hoitoon. Zydelig osoittautui tehokkaaksi, sillä 54 % follikulaarista lymfoomaa sairastavista potilaista sai joko täydellisen tai osittaisen vasteen hoitoon.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Zydelig-valmistetta ei ole tutkittu lapsilla. Zydelig-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Zydelig-valmisteen pitkäaikaisesta käytöstä on vähän tietoa.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Veren kohonneet maksaentsyymien (transaminaasien) pitoisuudet	<p>Kliinisissä tutkimuksissa on todettu kohonneita maksaentsyymien pitoisuuksia, jotka ilmenevät hoidon alkuvaiheessa. Monissa tapauksissa maksaentsyymien pitoisuudet palautuvat normaaleiksi ilman hoitoa. Joissakin tapauksissa maksaentsyymien pitoisuudet nousevat liian korkeiksi, jolloin Zydelig-hoito täytyy lopettaa.</p> <p>Zydelig-valmisteen tuotetiedoissa kohonneet maksaentsyymien pitoisuudet on lueteltu hyvin yleisenä haittavaikutuksena (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä).</p>	<p>Ei tiedetä, miten maksaentsyymien pitoisuuden kohoaminen voitaisiin estää, mutta entsyymien pitoisuus saattaa palautua normaaliksi, kun Zydelig-hoito lopetetaan.</p> <p>Hoidon ensimmäisten viikkojen ja kuukausien aikana on otettava säännöllisesti verikokeet, jotta kohonneet maksaentsyymien pitoisuudet voidaan havaita.</p> <p>Kun entsyymien pitoisuudet ovat korjaantuneet, hoito voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella.</p>
Vetinen ripuli (ripuli / paksusuolen tulehdus)	<p>Vaikeaa ripulia voi ilmetä monien hoitokuukausien jälkeen. Useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä on esiintynyt suolitulehdusta ja vetistä ripulia, jota on ilmennyt useita kertoja vuorokaudessa ja joka on kestänyt viikkojen ajan.</p> <p>Zydelig-valmisteen tuotetiedoissa vetinen ripuli on lueteltu hyvin yleisenä haittavaikutuksena.</p>	<p>Ei tiedetä, miten ripuli voitaisiin estää, mutta kun ripuli ilmenee, se voidaan hoitaa keskeyttämällä Zydelig-hoito tilapäisesti ja antamalla potilaalle ripulilääkkeitä ja/tai maha-suolikanavassa vaikuttavia tulehduslääkkeitä. Kun ripuli on loppunut, hoito voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella.</p>
Keuhkotulehdus (pneumoniitti)	<p>Joillakin Zydelig-valmistetta käyttäneillä potilailla on todettu keuhkotulehdus, mutta ei tiedetä, onko sen syynä Zydelig vai jokin muu samanaikainen syöpähoito. Tämä keuhkotulehdus on joskus niin vaikea, että se edellyttää mekaanisen hengityskoneen käyttöä, ja keuhkotulehdus on hyvin harvoissa tapauksissa johtanut kuolemaan.</p>	<p>Ei tiedetä, miten keuhkotulehdus voitaisiin estää, mutta keuhkotulehdus on hoidettavissa.</p> <p>Jos potilaalla ilmenee hengästyneisyyttä ja yskää, mutta ei infektion merkkejä, hoito on lopetettava ja potilasta on hoidettava kortikosteroideilla. Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun keuhkotulehdus on parantunut.</p>

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		Zydelig-hoito on lopetettava pysyvästi, jos keuhko-oireet uusiutuvat.
Valkosolujen määrän väheneminen (neutropenia)	Kliinisissä tutkimuksissa valkosolujen määrän vähenemistä on todettu useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä Zydelig-valmistetta saaneesta potilaasta. Zydelig-valmisteen tuotetiedoissa valkosolujen määrän väheneminen on lueteltu hyvin yleisenä haittavaikutuksena.	Ei tiedetä, miten valkosolujen määrän väheneminen voitaisiin estää, mutta valkosolujen määrä saattaa palautua normaaliksi, kun Zydelig-hoito lopetetaan. Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun valkosolujen määrä on palautunut normaaliksi.
Ihottuma	Zydelig-hoidon aloittamisen jälkeen potilailla on ilmennyt ihottumaa. Ihottuma muodostaa tavallisesti litteän punaisen ihoalueen (keskivartalossa ja raajoissa) ja joskus ihottumaan liittyy kuumetta tai kutinaa. Ihottuma oli yleensä lievää tai kohtalaista ja johti harvoin hoidon keskeyttämiseen. Tavallisesti ihottuma hävisi hoidolla ja vakavissa tapauksissa keskeyttämällä lääkannosten antaminen.	Ei tiedetä, miten ihottuma voitaisiin estää, mutta kun ihottumaa ilmaantuu, sitä voidaan hoitaa antihistamiinilla ja/tai paikallisilla (iholle levitettävillä) tai suun kautta otettavilla steroideilla. Hoito täytyy lopettaa, jos ihottuma on vaikea-asteinen.

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Synnynnäiset poikkeavuudet (teratogeenisuus mukaan lukien)	Zydelig-valmisteella tehdyissä eläinkokeissa havaittiin sikiöön ja hedelmällisyyteen kohdistuvia haitallisia vaikutuksia. Tietoja ihmisistä ei ole saatavilla. Zydelig-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana ja lääkettä käyttävien naisten on raskauden ehkäisemiseksi käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan hoidon jälkeen. Ei tiedetä, heikentääkö Zydelig hormoniehkäisyvalmisteiden tehoa, minkä vuoksi hormoniehkäisyvalmisteita käyttävien naisten on käytettävä lisäksi mekaanista ehkäisyä, kuten kondomia.
Zydelig-valmisteen käyttö tiettyjen CYP3A:n induktoreiksi	Elimistö käsittelee eli metaboloii Zydelig-valmistetta CYP3A-entsyymien avulla. Tietyt lääkkeet voivat lisätä näiden

Riski	Mitä tiedetään
kutsuttujen lääkkeiden kanssa	entsyymien aktiivisuutta. Tällaisia lääkkeitä kutsutaan CYP3A:n induktoreiksi ja niihin kuuluvat mm. rifampisiini (käytetään tuberkuloosin ehkäisyyn ja hoitoon), fenytoiini ja karbamatsepiini (käytetään kouristusten estoon) sekä mäkikuisma (masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon käytettävä rohdosvalmiste). CYP3A:n induktorit lisäävät CYP3A-aktiivisuutta ja voivat siten pienentää Zydelig-valmisteen pitoisuutta veressä, jolloin sen teho heikkenee.
Zydelig-valmisteen käyttö CYP3A:n substraateiksi kutsuttujen lääkkeiden kanssa, jotka tavallisesti metaboloituvat CYP3A-entsyymien välityksellä.	Zydelig itse estää CYP3A-entsyymejä, joten se saattaa lisätä näiden entsyymien välityksellä metaboloituvien muiden lääkkeiden vaikutuksia tai pahentaa niiden haittavaikutuksia. Zydelig-valmistetta on käytettävä varoen näiden lääkkeiden kanssa. Mahdollisten vakavien tai hengenvaarallisten haittavaikutusten vuoksi Zydelig-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti erityisesti seuraavien lääkevalmisteiden kanssa: alfutsosiini, amiodaroni, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, ergotamiini, dihydroergotamiini, ketiapiini, lovastatiini, simvastatiini, sildenafili, midatsolaami ja triatsolaami.
Auringonpolttaman kaltaiset reaktiot valolle altistumisen jälkeen (valoherkkyys)	Kokeellisilla malleilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että Zydelig-valmisteen käyttöön saattaa liittyä valoherkkyiden riski. Zydelig-valmisteen valoherkkyysvaikutuksia ihmisillä ei ole varmistettu.
Ihosityöpä	Kroonisen lymfaattisen leukemian yhteydessä on havaittu enemmän ihosityöpää, jonka uskotaan liittyvän syövän immuunijärjestelmää heikentävään vaikutukseen ja hoitoon. Zydelig vaikuttaa immuunijärjestelmään, joten ihosityöpä on mahdollinen riski. Zydelig-hoidon vaikutusta ihosityövän kehittymiseen ei ole vielä varmistettu.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Lääkeresistenssi (lääkkeen tehon heikkeneminen)	Lääkeresistenssin kehittymisen todennäköisyyttä Zydelig-hoidon yhteydessä ei ole vielä varmistettu.
Taipumus aiheuttaa syöpää (karsinogeenisuus)	Zydelig-valmisteen taipumusta aiheuttaa syöpää (karsinogeenisuutta) ei ole vielä varmistettu.
Pitkän aikavälin turvallisuus	Kliinisistä tutkimuksista on vähän kokemusta Zydelig-valmisteen pitkäaikaisesta (yli yhden vuoden mittaisesta) käytöstä. Zydelig-valmisteen pitkäaikaisen käytön turvallisuutta ei ole vielä varmistettu.
Käyttö potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta	Zydelig-valmisteen turvallisuutta ei tunneta potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta.
Käyttö potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta	Lääkkeen käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vähän tietoa. Zydelig-valmisteen vaikuttavan aineen, idelalisibin, ja sen päämetaboliitin (aine, jota muodostuu idelalisibin hajotessa) pitoisuudet suurenevät elimistössä hyvin vähän, eikä tällä ollut kliinistä merkitystä potilaille, joiden munuaisten toiminta oli vaikeasti heikentynyt.
Käyttö kroonista aktiivista	Zydelig-valmisteen turvallisuutta kroonista (pitkäaikaista)

Riski	Mitä tiedetään
hepatiittia sairastaville potilaille	aktiivista hepatiittia, kuten virushepatiittia, sairastavilla potilailla ei tunneta.
Käyttö potilaille, jotka rokotetaan hoidon aikana (immunisaatio)	Zydelig-valmisteen turvallisuutta ei tunneta potilailla, jotka saavat hoidon aikana rokotteen.
Immunologiset vaikutukset ja autoimmunitaati	Idelalisibin vaikutuksia immuunijärjestelmään, kuten tapaa, jolla se laukaisee immunoreaktiot elimistön omia soluja vastaan (autoimmunitaati), ei tunneta.
Käyttö lapsille	Zydelig-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole vielä varmistettu.
Käyttö imetyksen aikana	Ei tiedetä, erittyvätkö Zydelig-valmisteen aineosat ihmisen rintamaitoon. Imetys on lopetettava Zydelig-hoidon ajaksi.
Yhteisvaikutukset ehkäisytablettien kanssa	Ei tiedetä, onko Zydelig-valmisteella yhteisvaikutuksia ehkäisytablettien kanssa. Hormonien ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten on raskaaksitulon ehkäisemiseksi käytettävä myös mekaanista ehkäisyä Zydelig-hoidon aikana ja kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
GS-US-312-0116	Arvioida idelalisibin turvallisuutta ja tehoa yhdistelmänä rituksimabin kanssa potilailla, joilla on uusiutunut krooninen lymfaattinen leukemia.	Pitkän aikavälin turvallisuus ja teho	Käynnissä	Joulukuu 2014.
GS-US-312-0117	Arvioida idelalisibin turvallisuutta ja tehoa yhdistelmänä	Pitkäaikaisen käytön turvallisuus ja	Käynnissä	Neljäs vuosineljännes 2017

	rituksimabin kanssa potilailla, joilla on uusiutunut krooninen lymfaattinen leukemia.	teho		
101-09	Arvioida idelalisibimono-terapian turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla on refraktorinen (vaikeahoitoinen) indolentti non-Hodgkin-lymfooma.	Pitkän aikavälin turvallisuus ja teho		
BP-US-313-0128 (kliininen interventiotutkimus)	Tutkia, mitä elimistö tekee Zydelig-valmisteelle ja miten hyvin elimistö pystyy hyödyntämään Zydelig-valmistetta, ja miten lapset sietävät Zydelig-valmistetta.	Turvallisuus lapsilla	Suunniteltu	Ei määritelty
BP-US-313-0129 (kliininen interventiotutkimus)	Arvioida Zydelig-valmisteen turvallisuutta ja tehoa, kun sitä käytetään hoitokäytännön mukaisen monella lääkeaineella toteutettavan solunsalpaaja-hoidon kanssa lapsille.	Turvallisuus lapsilla	Suunniteltu	Ei määritelty
Tutkimus BP-US-312-1616 <i>In vivo</i> -yhteisvaikutus-tutkimus (induktio-tutkimus) ehkäisytablettien kanssa (farmakokineettinen tutkimus)	Arvioida samanaikaisesti annetun idelalisibin vaikutusta tyypillisen ehkäisytabletin farmakokineetiikkaan .	Ehkäisytabletteihin liittyvä yhteisvaikutus-tutkimus	Suunniteltu	Helmikuu 2015 (toteutettavuus-tutkimusraportti ja tutkimus-asetelma-ehdotus)
AD-312-2030 Lisätutkimukset idelalisibin hapettumiseen liittyvästä entsymologiasta ihmisillä (ei-kliininen tutkimus)	Määrittää aldehydioksidaasin merkitys idelalisibin metaboliassa.	Yhteisvaikutukset aldehydi-oksidaasin kanssa	Suunniteltu	Joulukuu 2014

AD-312-2029 GS-1101-yhdisteen arviointi in vitro ihmisen OATP1B1- ja OATP1B3-kuljetusproteiinien substraattina laajennetulla pitoisuusalueella (ei-kliininen tutkimus)	Määrittää idelalisibin ominaisuudet OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraattina	Yhteisvaikutukset kuljetusproteiinien substraattien kanssa	Suunniteltu	Joulukuu 2014
TX-312-2017	Arvioida idelalisibihoitoon liittyvää karsinogeenisuutta.	Karsinogeenisuus	Käynnissä	Toinen vuosineljännes
Suun kautta (letkuruokinnalla) annettua idelalisibia koskeva Sprague-Dawley-rotilla tehty 2 vuoden mittainen karsinogeenisuustutkimus (ei-kliininen tutkimus)	Arvioida idelalisibihoitoon liittyvää karsinogeenisuutta.	Karsinogeenisuus	Suunniteltu	Toinen vuosineljännes 2017
TX-312-2018 Suun kautta (letkuruokinnalla) idelalisibia saaneilla 001178-W (villityyppi) RasH2 -hiirillä tehty 4 viikon mittainen annosmääritystä koskeva toksisuus- ja toksikokineettinen tutkimus. (ei-kliininen tutkimus)	Määrittää ihmisen GS-563117-päämetaboliitin turvallisuus.	Ihmisen GS-563117-päämetaboliitin turvallisuus	Käynnissä	Neljäs vuosineljännes 2014
PC-312-2016, GS-563117:llä tehtävä radioligandin sitoutumisen määrittäminen (ei-kliininen tutkimus)	Määrittää ihmisen GS-563117-päämetaboliitin turvallisuus.	Ihmisen GS-563117-päämetaboliitin turvallisuus	Käynnissä	Neljäs vuosineljännes 2014
Monia tutkimuksia Mekanismeihin liittyvät tutkimukset idelalisibin vaikutuksesta immuunijärjestelmän toimintaan (ei-kliininen tutkimus)	Arvioida immunologisista vaikutuksista ja autoimmunitaateista saatuja tietoja.	Immunologiset vaikutukset ja autoimmunitaatti	Suunniteltu	Maaliskuu 2015
Kroonista lymfaattista leukemiaa (näytteet kerättiin päätyneistä ja käynnissä olevista tutkimuksista: GS-US-312-0116, GS-US-312-0117 ja GS-US-	Tutkia idelalisibiin liittyvää lääkeresistenssimekanismia.	Lääkeresistenssin kehittyminen	Aloitettu	Joulukuu 2014 (krooninen lymfaattinen leukemia) Ei vielä päätetty (indolentti non-Hodgkin-

312-0119) ja indolenttia non-Hodgkin-lymfoomaa (ei-kliininen tutkimus) koskevat lääkkeen resistenssimekanismitutkimukset				lymfooma)
--	--	--	--	-----------

Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset

Osana Zydelig-valmisteen myyntilupamenettelyä yritys on velvollinen toimittamaan kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla tehtävien kahden käynnissä olevan tutkimuksen (GS-US-312-0116 ja GS-US-312-0117) ja indolenttia non-Hodgkin-B-solulymfoomaa sairastavilla potilailla tehtävän yhden tutkimuksen (101-09) loppuraportit.

VI.2.7 Yhteenvedo riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Ei oleellinen.

Tämä yhteenvedo on päivitetty viimeksi elokuussa 2014.