

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zydelig 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg Idelalisib.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 0,1 mg Gelborange S (E110) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Orangefarbene, ovale Filmtablette mit den Abmessungen 9,7 mm x 6,0 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ und auf der anderen Seite „100“ eingepreßt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zydelig wird in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4), oder
- als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer *TP53*-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4).

Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Zydelig sollte von einem Arzt durchgeführt werden, der in der Anwendung von Krebstherapien erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Zydelig beträgt 150 mg oral zweimal täglich. Die Behandlung soll fortgesetzt werden, bis eine Krankheitsprogression oder nicht vertretbare Toxizität auftritt.

Wenn der Patient die Dosis von Zydelig um bis zu 6 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt hat, sollte der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich nachholen und dann das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn der Patient die Dosis um mehr als 6 Stunden versäumt hat, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Dosisanpassung

Erhöhte Lebertransaminase-Werte

Die Behandlung mit Zydelig muss unterbrochen werden, wenn eine Erhöhung der Aminotransferasewerte des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt (Alaninaminotransferase [ALT]/Aspartataminotransferase [AST] > 5 x oberer Normwert). Sobald die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind (ALT/AST ≤ 3 x oberer Normwert), kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.

Wenn dieses Ereignis nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden.

Wenn dieses Ereignis erneut auftritt, muss die Behandlung mit Zydelig unterbrochen werden, bis die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind. Danach kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich nach Ermessen des Arztes in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Diarrhoe/Colitis

Die Behandlung mit Zydelig muss unterbrochen werden, wenn eine Diarrhoe/Colitis des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt. Sobald die Diarrhoe/Colitis auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen ist, kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Wenn die Diarrhoe/Colitis nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Pneumonitis

Die Behandlung mit Zydelig muss unterbrochen werden, wenn ein Verdacht auf Pneumonitis besteht. Nach dem Abklingen der Pneumonitis und falls eine erneute Behandlung angebracht ist, kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Exanthem

Die Behandlung mit Zydelig muss unterbrochen werden, wenn ein Exanthem des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt. Sobald das Exanthem auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen ist, kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Wenn das Exanthem nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Neutropenie

Die Behandlung mit Zydelig sollte bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANZ) von weniger als 500 pro mm³ unterbrochen werden. Die ANZ sollte mindestens einmal wöchentlich überprüft werden, bis sie einen Wert von ≥ 500 pro mm³ erreicht hat. Danach kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

ANZ 1.000 bis < 1.500/mm³	ANZ 500 bis < 1.000/mm³	ANZ < 500/mm³
Einnahme von Zydelig fortsetzen.	Einnahme von Zydelig fortsetzen. ANZ mindestens einmal wöchentlich überprüfen.	Einnahme von Zydelig unterbrechen. ANZ mindestens einmal wöchentlich überprüfen, bis die ANZ einen Wert von ≥ 500/mm ³ erreicht. Danach kann die Einnahme von Zydelig mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Einleitung der Behandlung mit Zydelig bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Es liegen nur unzureichende Daten vor, um Dosisempfehlungen für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zu geben. Daher ist bei der Anwendung von Zydelig in dieser Patientenpopulation Vorsicht geboten und es wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zydelig ist zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerkleinert werden. Die Filmtablette kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwerwiegende Infektionen

Die Behandlung mit Zydelig sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine aktuelle systemische bakterielle, Pilz- oder Virusinfektion nicht initiiert werden.

Unter Idelalisib sind schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen aufgetreten, darunter opportunistische Infektionen wie *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PJP) und Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV). Daher sollten alle Patienten über die gesamte Dauer der Behandlung mit Idelalisib und über einen Zeitraum von 2 bis 6 Monaten nach Behandlungsende prophylaktisch gegen eine PJP behandelt werden. Die Dauer der Prophylaxe nach der Behandlung sollte sich nach der klinischen Beurteilung richten, wobei Risikofaktoren des Patienten wie die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden und eine länger andauernde Neutropenie berücksichtigt werden können (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten über die gesamte Dauer der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Atemwegserkrankungen überwacht werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, neu auftretende Atemwegssymptome unverzüglich zu melden.

Bei Patienten mit positiver CMV-Serologie zu Beginn der Behandlung mit Idelalisib oder anderen Hinweisen auf eine CMV-Infektion in der Vorgeschichte werden eine regelmäßige klinische und Laborüberwachung auf eine CMV-Infektion empfohlen. Patienten mit einer CMV-Virämie, bei denen keine entsprechenden klinischen Anzeichen einer CMV-Infektion vorliegen, sind sorgfältig zu überwachen. Bei Patienten mit Hinweisen auf eine CMV-Virämie und klinischen Anzeichen einer CMV-Infektion sollte eine Unterbrechung der Einnahme von Idelalisib erwogen werden, bis die

Infektion abgeklungen ist. Wenn der Nutzen einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Idelalisib höher eingeschätzt wird als die Risiken, sollte eine vorbeugende CMV-Therapie erwogen werden.

Neutropenie

Bei mit Idelalisib behandelten Patienten sind behandlungsbedingte Neutropenien vom Schweregrad 3 oder 4 einschließlich febriler Neutropenien aufgetreten. Bei allen Patienten sollte in den ersten 6 Monaten der Idelalisib-Therapie mindestens alle 2 Wochen das Blutbild bestimmt werden, während die Bestimmung bei Patienten mit einer ANZ von weniger als 1.000 pro mm³ mindestens einmal wöchentlich erfolgen sollte (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatotoxizität

In klinischen Studien mit Idelalisib sind ALT- und AST-Erhöhungen des Schweregrads 3 und 4 (> 5 x oberer Normwert) aufgetreten. Auch hepatozelluläre Schädigungen, einschließlich Leberversagen, wurden berichtet. Erhöhte Lebertransaminasen traten in der Regel innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung auf und waren bei Unterbrechung der Anwendung reversibel (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, die die Behandlung mit Idelalisib mit einer niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen haben, kam es bei 26% zu einem erneuten Anstieg der ALT/AST-Werte. Die Behandlung mit Zydelig muss unterbrochen werden, wenn eine Erhöhung der ALT/AST-Werte des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt, und die Leberfunktion muss überwacht werden. Die Behandlung kann mit einer niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden, sobald die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind (ALT/AST ≤ 3 x oberer Normwert).

Die ALT-, AST- und Gesamtbilirubin-Werte müssen bei allen Patienten alle 2 Wochen in den ersten 3 Behandlungsmonaten bestimmt werden, danach wenn klinisch angezeigt. Wenn eine Erhöhung der ALT- und/oder AST-Werte des Schweregrads 2 oder höher auftritt, müssen die ALT-, AST- und Gesamtbilirubin-Werte der Patienten wöchentlich überwacht werden, bis die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind.

Diarrhoe/Colitis

Fälle von schwerer Colitis, die in Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen, traten relativ spät (mehrere Monate) nach Behandlungsbeginn auf. Diese Fälle gingen zuweilen mit einer schnellen Verschlechterung einher, klangen jedoch innerhalb weniger Wochen nach Unterbrechung der Anwendung und zusätzlicher symptomatischer Behandlung (z. B. antiinflammatorische Wirkstoffe wie enteral angewendetes Budesonid) wieder ab.

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Behandlung von Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung in der Vorgeschichte vor.

Pneumonitis

Fälle von Pneumonitis wurden in klinischen Studien mit Idelalisib gemeldet. Patienten mit schwerwiegenden pulmonalen Ereignissen, die nicht auf eine konventionelle antimikrobielle Therapie ansprechen, sollten auf eine arzneimittelinduzierte Pneumonitis untersucht werden. Bei Verdacht auf eine Pneumonitis sollte die Therapie mit Idelalisib unterbrochen und der Patient entsprechend behandelt werden. Bei einer mittelgradigen oder schweren symptomatischen Pneumonitis muss die Behandlung abgebrochen werden.

Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) mit tödlichem Ausgang wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Idelalisib mit anderen Arzneimitteln, die mit diesen Syndromen assoziiert sind, gemeldet. Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Therapie mit Idelalisib sofort unterbrochen und der Patient entsprechend behandelt werden.

CYP3A-Induktoren

Die Idelalisib-Exposition kann bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) oder Carbamazepin verringert sein. Da eine Verringerung der Plasmakonzentration von Idelalisib zu einer verminderten Wirksamkeit führen

kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Zydelig mit mittelstarken oder starken CYP3A-Induktoren vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A-Substrate

Der Hauptmetabolit von Idelalisib, GS-563117, ist ein starker CYP3A4-Inhibitor. Daher besteht für Idelalisib die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die durch CYP3A metabolisiert werden, was zu einer erhöhten Serumkonzentration des anderen Arzneimittels führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Bei gleichzeitiger Anwendung von Idelalisib mit anderen Arzneimitteln muss die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) des anderen Arzneimittels hinsichtlich der Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib mit CYP3A-Substraten mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (z. B. Alfuzosin, Amiodaron, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Ergotamin, Dihydroergotamin, Quetiapin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Midazolam, Triazolam) sollte vermieden werden. Wenn möglich, sollten andere Arzneimittel verwendet werden, die weniger empfindlich gegenüber einer CYP3A4-Hemmung sind.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen, da zu erwarten ist, dass die Exposition bei dieser Patientenpopulation erhöht ist, insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Es wurden keine Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung in die klinischen Studien mit Idelalisib eingeschlossen. Bei der Anwendung von Zydelig in dieser Patientenpopulation ist Vorsicht geboten.

Chronische Hepatitis

Idelalisib wurde bei Patienten mit chronischer, aktiver Hepatitis, einschließlich viraler Hepatitis, nicht untersucht. Vorsicht ist angezeigt bei der Anwendung von Zydelig bei Patienten mit aktiver Hepatitis.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Idelalisib und 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Verhütungsmethode anwenden, da derzeit nicht bekannt ist, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt.

Sonstige Bestandteile

Zydelig enthält den Azofarbstoff Gelborange S (E110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Idelalisib wird hauptsächlich durch Aldehydoxidase metabolisiert und in geringerem Maße durch CYP3A und Glucuronidierung (UGT1A4). Sein Hauptmetabolit ist GS-563117, der pharmakologisch inaktiv ist. Idelalisib und GS-563117 sind Substrate von P-gp und BCRP.

Auswirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Idelalisib

CYP3A-Induktoren

In einer klinischen Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 150 mg Idelalisib und Rifampicin (einem starken CYP3A-Induktor) zu einer Verminderung der AUC_{inf} von Idelalisib um ~75 %. Die gleichzeitige Anwendung von Zydelig mit mittelstarken oder starken CYP3A-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut oder Carbamazepin sollte vermieden werden, da dies zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A/P-gp-Inhibitoren

In einer klinischen Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg Idelalisib und Ketoconazol (einem starken CYP3A-, P-gp- und BCRP-Inhibitor) in einer Dosierung von 400 mg einmal täglich zu einer Zunahme der C_{max} von Idelalisib um 26 % und der AUC_{inf} um 79 %. Bei der Anwendung mit einem CYP3A/P-gp-Inhibitor wird eine initiale

Dosisanpassung von Idelalisib als nicht notwendig erachtet. Eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen wird jedoch empfohlen.

Auswirkung von Idelalisib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

CYP3A-Substrate

Der Hauptmetabolit von Idelalisib, GS-563117, ist ein starker CYP3A-Inhibitor. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib und Midazolam (einem sensitiven CYP3A-Substrat) zu einer Zunahme der C_{max} von Midazolam um ~140 % und der AUC_{inf} um ~440 % infolge der CYP3A-Hemmung durch GS-563117. Die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib und CYP3A-Substraten kann zu einer erhöhten systemischen Exposition der CYP3A-Substrate führen und deren therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen verstärken oder verlängern. Da die CYP3A4-Hemmung *in vitro* irreversibel war, ist zu erwarten, dass es nach Beendigung der Anwendung von Idelalisib mehrere Tage dauert, bis sich die Enzymaktivität normalisiert hat.

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Idelalisib und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind, sind in Tabelle 1 aufgeführt („↑“ bedeutet einen Anstieg). Diese Liste ist nicht vollständig und soll lediglich als Orientierung dienen. Im Allgemeinen muss die Fachinformation des anderen Arzneimittels hinsichtlich der Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen Idelalisib und anderen Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
ALPHA-1-ADRENOZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Alfuzosin	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Alfuzosin angewendet werden.
ANALGETIKA		
Fentanyl, Alfentanil, Methadon, Buprenorphin/Naloxon	↑ Serumkonzentration	Es wird eine sorgfältige Überwachung der Nebenwirkungen (z. B. Atemdepression, Sedierung) empfohlen.
ANTIARRHYTHMIKA		
Amiodaron, Chinidin	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Amiodaron oder Chinidin angewendet werden.
Bepridil, Disopyramid, Lidocain	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
KREBSARZNEIMITTEL		
Tyrosinkinaseinhibitoren wie Dasatinib und Nilotinib, auch Vincristin und Vinblastin	↑ Serumkonzentration	Es wird eine sorgfältige Überwachung der Verträglichkeit dieser Krebsarzneimittel empfohlen.
ANTIKOAGULANZIEN		
Warfarin	↑ Serumkonzentration	Es wird empfohlen, bei gleichzeitiger Anwendung und nach dem Absetzen der Behandlung mit Idelalisib die Internationale Normalisierte Ratio (INR) zu überwachen.
ANTI-KONVULSIVA		
Carbamazepin	↑ Serumkonzentration	Die Arzneimittelkonzentration des Antikonvulsivums sollte überwacht werden.

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
ANTIDEPRESSIVA		
Trazodon	↑ Serumkonzentration	Es wird empfohlen, die Dosis des Antidepressivums vorsichtig zu titrieren und die antidepressive Wirkung zu überwachen.
ARZNEIMITTEL GEGEN GICHT		
Colchicin	↑ Serumkonzentration	Eine Reduktion der Colchicindosis kann erforderlich sein. Idelalisib sollte bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht gleichzeitig mit Colchicin angewendet werden.
ANTIHYPERTENSIVA		
Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Nifedipin, Nicardipin	↑ Serumkonzentration	Es wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkung und der Nebenwirkungen empfohlen.
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
Antimykobakterielle Wirkstoffe		
Rifabutin	↑ Serumkonzentration	Es wird eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis empfohlen.
HCV-Proteaseinhibitoren		
Boceprevir, Telaprevir	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
Makrolid-Antibiotika		
Clarithromycin, Telithromycin	↑ Serumkonzentration	Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] von 60-90 ml/min) ist keine Dosisanpassung von Clarithromycin erforderlich. Bei Patienten mit einer CrCl < 90 ml/min wird eine klinische Überwachung empfohlen. Bei Patienten mit einer CrCl < 60 ml/min sollte ein anderes Antibiotikum in Betracht gezogen werden. Bei Telithromycin wird eine klinische Überwachung empfohlen.
ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Quetiapin, Pimozid	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Quetiapin oder Pimozid angewendet werden. Es können andere Arzneimittel wie z. B. Olanzapin in Betracht gezogen werden.

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Bosentan	↑ Serumkonzentration	Vorsicht ist geboten und die Patienten müssen eng auf eine Bosentanbedingte Toxizität überwacht werden.
MUTTERKORNALKALOIDE		
Ergotamin, Dihydroergotamin	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Ergotamin oder Dihydroergotamin angewendet werden.
MITTEL ZUR VERBESSERUNG DER GASTROINTESTINALEN MOTILITÄT		
Cisaprid	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Cisaprid angewendet werden.
GLUKOKORTIKOIDE		
Inhalativ/nasal angewendete Kortikosteroide: Budesonid, Fluticason	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
Oral angewendetes Budesonid	↑ Serumkonzentration	Es wird eine klinische Überwachung auf verstärkte Anzeichen/Symptome der Kortikosteroid-Wirkungen empfohlen.
HMG-COA-REDUKTASEHEMMER		
Lovastatin, Simvastatin	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Lovastatin oder Simvastatin angewendet werden.
Atorvastatin	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen und eine niedrigere Anfangsdosis von Atorvastatin kann in Betracht gezogen werden. Alternativ kann auch eine Umstellung auf Pravastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin in Betracht gezogen werden.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus	↑ Serumkonzentration	Eine therapeutische Überwachung wird empfohlen.
INHALATIVE BETA-AGONISTEN		
Salmeterol	↑ Serumkonzentration	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Idelalisib wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit Salmeterol, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie, führen.

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
PHOSPHODIESTERASE-HEMMER		
Sildenafil	↑ Serumkonzentration	Bei pulmonaler arterieller Hypertonie: Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Sildenafil angewendet werden.
Tadalafil	↑ Serumkonzentration	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tadalafil und Idelalisib ist Vorsicht geboten, einschließlich der Erwägung einer Dosisreduktion.
Sildenafil, Tadalafil	↑ Serumkonzentration	Bei erektiler Dysfunktion: Bei der Verschreibung von Sildenafil oder Tadalafil mit Idelalisib ist besondere Vorsicht geboten und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, verbunden mit einer verstärkten Überwachung unerwünschter Ereignisse.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (oral angewendet), Triazolam	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Midazolam (oral angewendet) oder Triazolam angewendet werden.
Buspiron, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Zolpidem	↑ Serumkonzentration	Eine Überwachung der Konzentrationen der Sedativa/Hypnotika wird empfohlen und eine Dosisreduktion kann in Betracht gezogen werden.

CYP2C8-Substrate

In vitro wirkte Idelalisib sowohl hemmend als auch induzierend auf CYP2C8. Es ist jedoch nicht bekannt, ob sich diese Wirkung auf CYP2C8-Substrate auf die *In vivo*-Situation übertragen lässt. Vorsicht ist geboten, wenn Zydelig zusammen mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die Substrate von CYP2C8 sind (Paclitaxel), angewendet wird.

Substrate induzierbarer Enzyme (z. B. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 und UGT)

In vitro induzierte Idelalisib mehrere Enzyme, und ein Risiko für eine verminderte Exposition sowie eine dadurch verminderte Wirksamkeit der Substrate induzierbarer Enzyme wie CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 und UGT kann nicht ausgeschlossen werden. Vorsicht ist geboten, wenn Zydelig zusammen mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die Substrate dieser Enzyme sind (Warfarin, Phenytoin, S-Mephenytoin), angewendet wird.

BCRP, OATP1B1, OATP1B3 und P-gp-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Idelalisib 150 mg zweimal täglich bei gesunden Probanden führte zu vergleichbaren Expositionen für Rosuvastatin (AUC 90%-KI: 87; 121) und Digoxin (AUC 90%-KI: 98; 111), was darauf hinweist, dass es zu keiner klinisch bedeutsamen Hemmung von BCRP, OATP1B1/1B3 oder systemischem P-gp durch Idelalisib kommt. Das Risiko für eine P-gp-Hemmung im Gastrointestinaltrakt, die zu einer erhöhten Exposition der für intestinales P-gp empfindlichen Substrate wie Dabigatranetexilat führen kann, kann nicht ausgeschlossen werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Basierend auf Beobachtungen bei Tieren kann Idelalisib zur Schädigung des Fetus führen. Frauen sollten während der Einnahme von Zydelig und bis zu 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Zydelig und 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt. Daher sollten Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Idelalisib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Zydelig während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Idelalisib und seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Zydelig unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Idelalisib auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien weisen auf das Potential für schädliche Auswirkungen von Idelalisib auf die Fertilität und die fetale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zydelig hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Beurteilung der Nebenwirkungen beruht auf zwei Studien der Phase 3 (Studie 312-0116 und Studie 312-0119) und sechs Studien der Phasen 1 und 2. Die Studie 312-0116 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie an 110 Patienten mit vorbehandelter CLL, die mit Idelalisib + Rituximab behandelt wurden. Außerdem erhielten 86 Patienten aus dieser Studie, die per Randomisierung der Behandlung mit Placebo + Rituximab zugeteilt worden waren, im Verlauf einer Verlängerungsstudie (Studie 312-0117) Idelalisib als Monotherapie. Studie 312-0119 war eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie an 173 Patienten mit vorbehandelter CLL, die mit Idelalisib + Ofatumumab behandelt wurden. In den Phase 1- und 2-Studien wurde die Sicherheit von Idelalisib bei insgesamt 535 Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen untersucht; davon erhielten 399 Patienten Idelalisib (in verschiedenen Dosierungen) als Monotherapie und 136 Patienten erhielten Idelalisib in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die unter der Behandlung mit Idelalisib allein oder in Kombination mit monoklonalen anti-CD20-Antikörpern (Rituximab oder Ofatumumab) gemeldet

worden sind, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Organsystem und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Gemeldete unerwünschten Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien an Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die mit Idelalisib behandelt worden sind

Nebenwirkung	Alle Schweregrade	Schweregrad ≥ 3
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		
Infektionen (einschließlich <i>Pneumocystis-jirovecii</i> -Pneumonie und CMV)*	Sehr häufig	Sehr häufig
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		
Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Lymphozytose**	Sehr häufig	Häufig
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		
Pneumonitis	Häufig	Häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Diarrhoe/Colitis	Sehr häufig	Sehr häufig
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		
Erhöhte Transaminasen	Sehr häufig	Sehr häufig
Hepatozelluläre Schädigung	Häufig	Häufig
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		
Exanthem***	Sehr häufig	Häufig
Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse	Selten	Selten
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Pyrexie	Sehr häufig	Häufig
<i>Untersuchungen</i>		
Erhöhte Triglyceride	Sehr häufig	Häufig

* Umfasst opportunistische Infektionen sowie bakterielle und virale Infektionen wie Pneumonie, Bronchitis und Sepsis.

** Idelalisib-induzierte Lymphozytose sollte nicht als Krankheitsprogression angesehen werden, wenn weitere klinische Befunde fehlen (siehe Abschnitt 5.1).

*** Umfasst die bevorzugten Bezeichnungen exfoliative Dermatitis; Exanthem/Hautausschlag; erythematöses Exanthem; generalisiertes Exanthem; makulöses Exanthem; makulopapulöses Exanthem; papulöses Exanthem; juckendes Exanthem, Hauterkrankung und exfoliatives Exanthem.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen (siehe Abschnitt 4.4)

In klinischen Studien mit Idelalisib wurden in den Behandlungsarmen mit Idelalisib im Vergleich zu den Kontrollarmen insgesamt häufiger Infektionen, einschließlich Infektionen des Schweregrads 3 und 4, beobachtet. Am häufigsten wurden Infektionen der Atemwege und septische Ereignisse festgestellt. In vielen Fällen wurde das Pathogen nicht identifiziert. Unter den identifizierten Pathogenen waren jedoch sowohl konventionelle als auch opportunistische Pathogene, einschließlich PJP und CMV. Bei nahezu allen PJP-Infektionen, einschließlich der tödlichen Fälle, wurde keine PJP-Prophylaxe durchgeführt. Auch nach Beendigung der Behandlung mit Idelalisib traten Fälle von PJP auf.

Exanthem

Exantheme waren in der Regel von leichter bis mittelgradiger Ausprägung und führten bei 1,7 % der Patienten zu einem Behandlungsabbruch. In den Studien 312-0116/0117 und 312-0119 trat bei 28,3 % der Patienten, die Idelalisib + einen monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) erhielten, und bei 7,7 % der Patienten, die nur einen monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) erhielten, ein Exanthem auf (gemeldet als exfoliative Dermatitis, Exanthem/Hautausschlag, erythematöses Exanthem, generalisiertes Exanthem,

makulöses Exanthem, makulopapulöses Exanthem, papulöses Exanthem, juckendes Exanthem und Hauterkrankung). Bei diesen Patienten trat bei 4,9 %, die Idelalisib + einen monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) erhielten, und bei 1,0 %, die nur einen monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) erhielten, ein Exanthem des Schweregrads 3 auf, während bei keinem Patienten ein unerwünschtes Ereignis des Schweregrads 4 auftrat. Eine Behandlung (z. B. mit topischen und/oder oralen Steroiden, Diphenhydramin) des Exanthems sowie die Unterbrechung der Anwendung von Zydelig in schweren Fällen führten in der Regel zum Abklingen des Exanthems (siehe Abschnitt 5.3, Phototoxizität).

Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4)

Selten sind Fälle von SJS und TEN bei gleichzeitiger Anwendung von Idelalisib mit anderen Arzneimitteln aufgetreten, die mit diesen Syndromen assoziiert sind (Bendamustin, Rituximab, Allopurinol und Amoxicillin). SJS oder TEN, auch mit tödlichem Ausgang, traten innerhalb eines Monats nach Kombination der Arzneimittel auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen von Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosis mit Zydelig umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalzeichen sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: **L01XX47**

Wirkmechanismus

Idelalisib hemmt die Phosphatidylinositol-3-Kinase p110 δ (PI3K δ), die bei B-Zell-Malignomen hyperaktiv ist und eine zentrale Rolle für verschiedene Signaltransduktionswege spielt, die die Proliferation, das Überleben, das Homing und die Retention maligner Zellen in Lymphgewebe und Knochenmark vermitteln. Idelalisib hemmt selektiv die Bindung von Adenosin-5'-Triphosphat (ATP) an die katalytische Domäne von PI3K δ , wodurch die Phosphorylierung des wichtigen Lipid-Second-Messengers Phosphatidylinositol gehemmt und die Phosphorylierung von Akt (Proteinkinase B) verhindert wird.

Idelalisib induziert die Apoptose und hemmt die Proliferation in Zelllinien aus malignen B-Lymphozyten sowie in Primärtumorzellen. Durch Hemmung der über die Chemokinrezeptoren CXCR4 und CXCR5 vermittelten Signaltransduktion, die durch die Chemokine CXCL12 bzw. CXCL13 induziert wird, hemmt Idelalisib das Homing und die Retention maligner B-Lymphozyten in der Mikroumgebung des Tumors einschließlich Lymphgewebe und Knochenmark.

Klinische Studien haben keine Erklärung zum Mechanismus der Resistenzentwicklung gegenüber der Behandlung mit Idelalisib geliefert. Eine weitere Untersuchung dieser Fragestellung in aktuellen Studien zu B-Zell-Malignomen ist nicht geplant.

Pharmakodynamische Wirkungen

Elektrokardiographisch

Die Wirkung von Idelalisib (150 mg und 400 mg) auf das QT/QTc-Intervall wurde in einer placebo- und aktiv (Moxifloxacin 400 mg) kontrollierten Crossover-Studie an 40 gesunden Probanden untersucht. Bei einer Dosis, die dem 2,7-fachen der maximal empfohlenen Dosis entsprach, kam es zu keiner Verlängerung des QT/QTc-Intervalls durch Idelalisib (d. h. < 10 ms).

Lymphozytose

Nach Beginn der Behandlung mit Idelalisib wurde ein vorübergehender Anstieg der Lymphozytenzahl (d.h. Anstieg von $\geq 50\%$ gegenüber dem Ausgangswert und über eine absolute Lymphozytenzahl von 5.000/ μl) beobachtet. Dies kommt bei ca. zwei Dritteln der Patienten mit CLL vor, die mit Idelalisib als Monotherapie behandelt werden, und bei einem Viertel der Patienten mit CLL, die mit Idelalisib als Kombinationstherapie behandelt werden. Die isolierte Lymphozytose tritt typischerweise in den ersten 2 Wochen der Behandlung mit Idelalisib auf und ist häufig assoziiert mit einem Rückgang der Lymphadenopathie. Diese beobachtete Lymphozytose ist eine pharmakodynamische Wirkung und sollte nicht als Krankheitsprogression angesehen werden, wenn weitere klinische Befunde fehlen.

Klinische Wirksamkeit bei chronischer lymphatischer Leukämie

Idelalisib in Kombination mit Rituximab

Die Studie 312-0116 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie an 220 Patienten mit behandlungsbedürftiger vorbehandelter CLL, für die jedoch eine zytotoxische Chemotherapie nicht in Frage kam. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit 8 Zyklen Rituximab (erster Zyklus mit 375 mg/m² Körperoberfläche [BSA; *body surface area*], darauffolgende Zyklen mit 500 mg/m² BSA) in Kombination mit entweder Placebo (oral angewendet, zweimal täglich) oder mit Idelalisib 150 mg zweimal täglich bis zur Krankheitsprogression oder nicht vertretbaren Toxizität zugeteilt.

Das mediane Alter betrug 71 Jahre (Bereich: 47 bis 92 Jahre), wobei 78,2 % der Patienten über 65 Jahre alt waren. 65,5 % waren männlich und 90,0 % waren Weiße. Bei 64,1 % war die Krankheit im Rai-Stadium III oder IV, bei 55,9 % im Binet-Stadium C. Bei den meisten Patienten lagen ungünstige zytogenetische Prognosefaktoren vor: 43,2 % hatten eine 17p-Chromosomendeletion und/oder Mutation des Tumorproteins 53 (*TP53*), und 83,6 % hatten nicht mutierte Gene für die variable Domäne der schweren Kette der Immunglobuline (*IGHV*; *immunoglobulin heavy chain variable region*). Die mediane Zeit von der Diagnose der CLL bis zur Randomisierung betrug 8,5 Jahre. Die Patienten hatten auf der *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) einen medianen Score von 8. Die mediane Anzahl vorheriger Therapien betrug 3,0. Nahezu alle Patienten (95,9 %) waren mit monoklonalen anti-CD20-Antikörpern vorbehandelt. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS; *progression free survival*). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in den Tabellen 3 und 4 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS ist in Abbildung 1 aufgeführt.

Im Vergleich zu Rituximab + Placebo führte die Behandlung mit Idelalisib + Rituximab zu statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen sowohl beim körperlichen Wohlbefinden, sozialen Wohlbefinden und funktionellen Wohlbefinden als auch auf der leukämiespezifischen Subskala des Fragebogens *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia* (FACT-LEU) und zu statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei Angst, Depression und normalen Aktivitäten, die mit dem Fragebogen *EuroQoL Five-Dimensions* (EQ-5D) bewertet wurden.

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie 312-0116

	Idelalisib + R N = 110	Placebo + R N = 110
PFS Median (Monate) (95-%-KI)	19,4 (12,3; NE)	6,5 (4,0; 7,3)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,15 (0,09; 0,24)	
P-Wert	< 0,0001	
ORR* n (%) (95-%-KI)	92 (83,6 %) (75,4; 90,0)	17 (15,5 %) (9,3; 23,6)
Odds Ratio (95-%-KI)	27,76 (13,40; 57,49)	
P-Wert	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95-%-KI)	102/106 (96,2 %) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7 %) (2,7; 13,4)
Odds Ratio (95-%-KI)	225,83 (65,56; 777,94)	
P-Wert	< 0,0001	
OS[^] Median (Monate) (95-%-KI)	NE (NE, NE)	20,8 (14,8; NE)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,34 (0,19; 0,60)	
P-Wert	0,0001	

KI: Konfidenzintervall, R: Rituximab, n: Anzahl ansprechender Patienten, N: Anzahl Patienten pro Gruppe, NE: nicht erreicht. Die Analyse von PFS, der Gesamtansprechrate (ORR; *overall response rate*) und der Ansprechrate der Lymphknoten (LNR; *lymph node response rate*) beruhte auf der Auswertung durch eine unabhängige Gutachterkommission (IRC; *Independent Review Committee*).

* ORR ist definiert als Anteil der Patienten, die eine Vollremission (CR; *complete response*) oder eine Teilremission (PR; *partial response*) erreichten gemäß den NCCN-(*National Comprehensive Cancer Network*)-Response-Kriterien (2013) und Cheson (2012).

** LNR ist definiert als Anteil der Patienten, die bei der Summe der Produkte der größten senkrechten Durchmesser der Indexläsionen einen Rückgang um $\geq 50\%$ erreichten. Nur Patienten, für die Daten aus der Untersuchung zu Studienbeginn und ≥ 1 auswertbare Untersuchung nach Studienbeginn vorlagen, wurden in diese Analyse einbezogen.

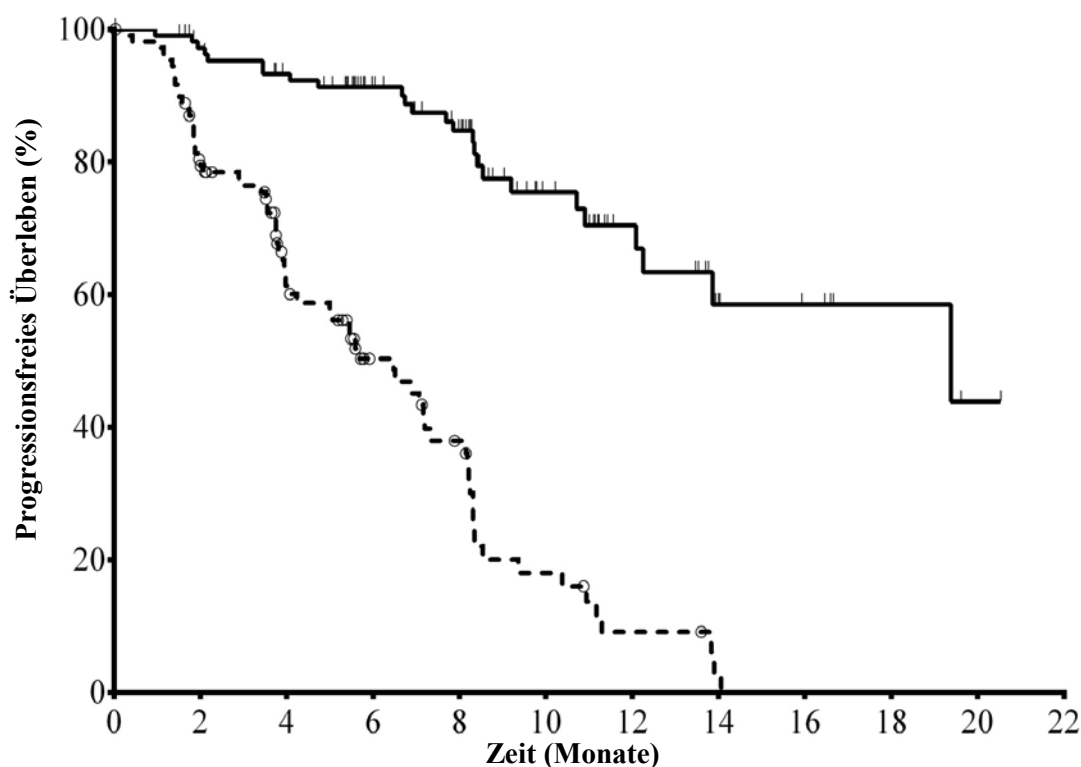
[^] Die Analyse des Gesamtüberlebens (OS; *overall survival*) umfasst Daten von Patienten, die in Studie 312-0116 Placebo + R und anschließend entsprechend der Intent-to-Treat-Analyse in einer Verlängerungsstudie Idelalisib erhielten.

Tabelle 4: Zusammenfassung der PFS und der Ansprechraten in den vorab definierten Untergruppen in Studie 312-0116

	Idelalisib + R N = 46	Placebo + R N = 49
17p-Deletion/TP53-Mutation		
PFS Median (Monate) (95-%-KI)	NE (12,3; NE)	4,0 (3,7; 5,7)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95-%-KI)	84,8 % (71,1; 93,7)	12,2 % (4,6; 24,8)
Nicht mutiertes IGHV	N = 91	N = 93
PFS Median (Monate) (95-%-KI)	19,4 (13,9; NE)	5,6 (4,0; 7,2)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95-%-KI)	82,4 % (73,0; 89,6)	15,1 % (8,5; 24,0)
Alter ≥ 65 Jahre	N = 89	N = 83
PFS Median (Monate) (95-%-KI)	19,4 (12,3; NE)	5,7 (4,0; 7,3)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95-%-KI)	84,3 % (75,0; 91,1)	16,9 % (9,5; 26,7)

KI: Konfidenzintervall, R: Rituximab, N: Anzahl Patienten pro Gruppe, NE: nicht erreicht

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS in Studie 312-0116 (Intent-to-Treat-Patientenpopulation)



N unter Risiko (Ereignisse)

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)
Placebo + R	110 (0)	84 (21)	48 (38)	29 (46)	20 (53)	9 (63)	4 (67)	1 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)

Durchgezogene Linie: Idelalisib + R (N = 110), gestrichelte Linie: Placebo + R (N = 110)

R: Rituximab; N: Anzahl Patienten pro Gruppe

Die Analyse des PFS beruhte auf der Auswertung durch eine IRC. Die Zusammenfassung für Patienten in der mit Placebo + R behandelten Gruppe umfasst Daten bis zur ersten Einnahme von Idelalisib in einer Verlängerungsstudie.

In Studie 101-08/99 wurden 64 Patienten mit bisher unbehandelter CLL eingeschlossen, darunter 5 Patienten mit kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL; *small lymphocytic lymphoma*). Die Patienten wurden mit Idelalisib 150 mg zweimal täglich und mit 375 mg/m² BSA Rituximab, 8 Dosen im wöchentlichen Abstand, behandelt. Die ORR betrug 96,9 %, wobei 12 Patienten (18,8 %) eine CR und 50 Patienten (78,1 %) eine PR erreichten, einschließlich 3 CR und 6 PR bei Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation und 2 CR und 34 PR bei Patienten mit nicht mutiertem IGHV. Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR; *duration of response*) wurde nicht erreicht.

Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab

Studie 312-0119 war eine randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase 3 an 261 behandlungsbedürftigen Patienten mit vorbehandelter CLL, einer messbaren Lymphadenopathie und einer CLL-Progression < 24 Monate seit Abschluss der letzten vorangehenden Therapie. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 2:1 über jeweils 24 Wochen mit Idelalisib 150 mg zweimal täglich und 12 Infusionen Ofatumumab oder nur mit 12 Infusionen Ofatumumab behandelt. Die Ofatumumab-Dosis betrug bei der ersten Infusion 300 mg. Bei den weiteren Infusionen betrug die Ofatumumab-Dosis entweder 1.000 mg in der mit Idelalisib + Ofatumumab behandelten Gruppe oder 2.000 mg in der nur mit Ofatumumab behandelten Gruppe, wobei 7 Dosen im wöchentlichen Abstand und danach 4 Dosen im 4-wöchentlichen Abstand verabreicht wurden. Idelalisib wurde eingenommen, bis Anzeichen einer Krankheitsprogression oder einer nicht vertretbaren Toxizität auftraten.

Das mediane Alter betrug 68 Jahre (Bereich: 61 bis 74 Jahre), wobei 64,0 % der Patienten über 65 Jahre alt waren. 71,3 % waren männlich und 84,3 % waren Weiße. Bei 63,6 % war die Krankheit im Rai-Stadium III oder IV, bei 58,2 % im Binet-Stadium C. Bei den meisten Patienten lagen ungünstige zytogenetische Prognosefaktoren vor: 39,5 % hatten eine 17p-Chromosomendeletion und/oder *TP53*-Mutation und 78,5 % hatten nicht mutierte Gene für die *IGHV*. Die mediane Zeit seit der Diagnose betrug 7,7 Jahre. Die Patienten hatten einen medianen CIRS-Score von 4. Die mediane Anzahl vorheriger Therapien betrug 3,0. Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in den Tabellen 5 und 6 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS ist in Abbildung 2 aufgeführt.

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie 312-0119

	Idelalisib + O N = 174	Ofatumumab N = 87
PFS Median (Monate) (95-%-KI)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,27 (0,19; 0,39)	
P-Wert	< 0,0001	
ORR* n (%) (95-%-KI)	131 (75,3 %) (68,2; 81,5)	16 (18,4 %) (10,9; 28,1)
Odds Ratio (95-%-KI)	15,94 (7,8; 32,58)	
P-Wert	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95-%-KI)	153/164 (93,3 %) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9 %) (1,4; 12,2)
Odds Ratio (95-%-KI)	486,96 (97,91; 2.424,85)	
P-Wert	< 0,0001	
OS Median (Monate) (95-%-KI)	20,9 (20,9; NE)	19,4 (16,9; NE)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,74 (0,44; 1,25)	
P-Wert	0,27	

KI: Konfidenzintervall, O: Ofatumumab, n: Anzahl ansprechender Patienten, N: Anzahl Patienten pro Gruppe, NE: nicht erreicht. Die Analyse von PFS, der Gesamtansprechrate (ORR; *overall response rate*) und der Ansprechrate der Lymphknoten (LNR; *lymph node response rate*) beruhte auf der Auswertung durch eine unabhängige Gutachterkommission (IRC; *Independent Review Committee*).

* ORR ist definiert als Anteil der Patienten, die eine Vollremission (CR; *complete response*) oder eine Teilremission (PR; *partial response*) erreichten und bei denen diese Remission mindestens 8 Wochen lang anhielt.

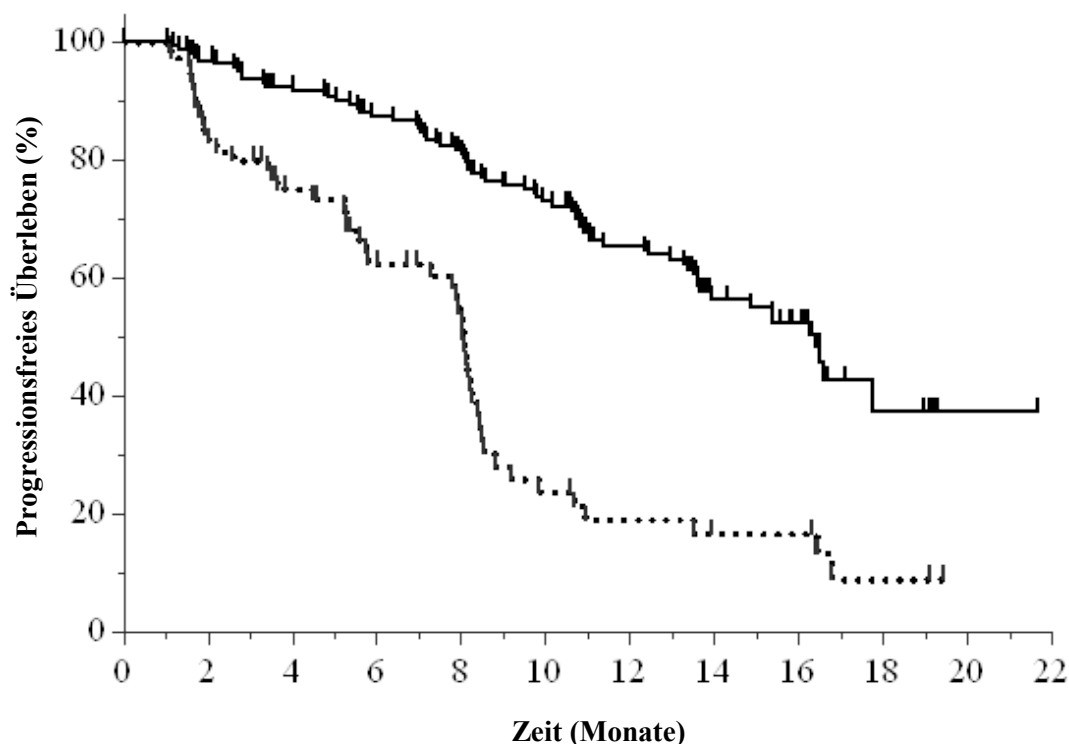
** LNR ist definiert als Anteil der Patienten, die bei der Summe der Produkte der größten senkrechten Durchmesser der Indexläsionen einen Rückgang um $\geq 50\%$ erreichten. Nur Patienten, für die Daten aus der Untersuchung zu Studienbeginn und ≥ 1 auswertbare Untersuchung nach Studienbeginn vorlagen, wurden in diese Analyse einbezogen.

Tabelle 6: Zusammenfassung der PFS und der Ansprechraten in den vorab definierten Untergruppen in Studie 312-0119

	Idelalisib + O N = 70	Ofatumumab N = 33
17p-Deletion/<i>TP53</i>-Mutation		
PFS Median (Monate) (95-%-KI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95-%-KI)	72,9 % (60,9; 82,8)	15,2 % (5,1; 31,9)
Nicht mutiertes <i>IGHV</i>	N = 137	N = 68
PFS Median (Monate) (95-%-KI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95-%-KI)	74,5 % (66,3; 81,5)	13,2 % (6,2; 23,6)
Alter ≥ 65 Jahre	N = 107	N = 60
PFS Median (Monate) (95-%-KI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95-%-KI)	72,0 % (62,5; 80,2)	18,3 % (9,5; 30,4)

KI: Konfidenzintervall, O: Ofatumumab, N: Anzahl Patienten pro Gruppe

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS in Studie 312-0119 (Intent-to-Treat-Patientenpopulation)



N unter Risiko (Ereignisse)

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)

Durchgezogene Linie: Idelalisib + O (N = 174), gestrichelte Linie: Ofatumumab (N = 87)

O: Ofatumumab; N: Anzahl Patienten pro Gruppe

Klinische Wirksamkeit bei follikulärem Lymphom

In einer einarmigen, multizentrischen klinische Studie (Studie 101-09) wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Idelalisib an 125 Patienten mit indolentem B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL, einschließlich: FL, n = 72; SLL, n = 28; lymphoplasmazytisches Lymphom/Waldenströms Makroglobulinämie [LPL/WM], n = 10; und Marginalzonenlymphom [MZL], n = 15) untersucht. Alle Patienten waren refraktär gegenüber Rituximab, und 124 der 125 Patienten waren refraktär gegenüber mindestens einem alkylierenden Wirkstoff. Einhundertzwölf Patienten (89,6 %) waren refraktär gegenüber ihrem letzten Behandlungsregime vor Eintritt in die Studie.

Von den 125 eingeschlossenen Patienten waren 80 (64 %) männlich, das mediane Alter betrug 64 Jahre (Bereich: 33 bis 87 Jahre), und 110 (89 %) waren Weiße. Die Patienten erhielten 150 mg Idelalisib oral zweimal täglich, bis Anzeichen von Krankheitsprogression oder einer nicht vertretbaren Toxizität auftraten.

Der primäre Endpunkt der Studie war die ORR, definiert als Anteil der Patienten, die eine CR oder eine PR erreichten (gemäß den revidierten Response-Kriterien für maligne Lymphome [Cheson]) und, bei Patienten mit Waldenströms Makroglobulinämie, ein geringfügiges Ansprechen (MR; *minor response*) (gemäß der Beurteilung des Ansprechens bei Waldenströms Makroglobulinämie [Owen]). Die DOR wurde als sekundärer Endpunkt untersucht und war definiert als der Zeitraum von der ersten Dokumentation eines Ansprechens (CR, PR oder MR) bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression bzw. bis zum Tode, unabhängig von der Todesursache. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Zusammenfassung des Ansprechens auf Idelalisib bei FL-Patienten (Beurteilung durch ein IRC)

Parameter	Studienteilnehmer n (%)
ORR (follikuläres Lymphom)* 95-%-KI	39 (54,2) 42,0 – 66,0
ORR (alle Patienten)* 95-%-KI	71 (56,8) 47,6 – 65,6
Art des Ansprechens (follikuläres Lymphom)* CR PR	6 (8,3) 33 (45,8)

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ansprechender Patienten

* Ansprechen gemäß Beurteilung durch eine unabhängige Gutachterkommission (IRC; *Independent Review Committee*), wobei ORR = Vollremission (CR) + Teilremission (PR).

Die mediane DOR bei allen Patienten betrug 12,5 Monate (12,5 Monate bei Patienten mit SLL; die mediane DOR wurde nicht erreicht bei Patienten mit FL, LPL/WM und MZL). Von den 122 Patienten mit auswertbaren Lymphknoten sowohl zu Studienbeginn als auch danach erreichten 67 Patienten (54,9 %) einen Rückgang der Summe der Durchmesser (SPD; *sum of the products of the diameters*) der Indexläsionen um ≥ 50 %. Von den Patienten, die kein Ansprechen zeigten, war bei 10 (8,0 %) das beste Ansprechen eine Krankheitsprogression, und 2 (1,6 %) waren nicht auswertbar. Das mediane OS einschließlich der langfristigen Nachbeobachtung sämtlicher 125 Patienten betrug 20,3 Monate.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Idelalisib eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung reifer B-Zell-Neoplasien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis Idelalisib wurde die Spitzen-Plasmakonzentration im nicht nüchternen Zustand 2 bis 4 Stunden nach der Einnahme und im Nüchternzustand 0,5 bis 1,5 Stunden nach der Einnahme gemessen.

Nach der Anwendung von 150 mg Idelalisib zweimal täglich lagen die durchschnittlichen Werte (Bereich) für C_{max} und AUC im Steady-State für Idelalisib bei 1.953 (272; 3.905) ng/ml und 10.439 (2.349; 29.315) ng•h/ml und für GS-563117 bei 4.039 (669; 10.897) ng/ml und 39.744 (6.002; 119.770) ng•h/ml. Die Idelalisib-Exposition im Plasma (C_{max} und AUC) ist zwischen 50 mg und 100 mg etwa proportional zur Dosis und bei mehr als 100 mg unterproportional zur Dosis.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand bewirkte die Anwendung von Idelalisib als Kapselformulierung (in einer frühen Entwicklungsphase) mit einer fettreichen Mahlzeit keine Veränderung der C_{max} und eine Erhöhung der mittleren AUC_{inf} um 36 %. Idelalisib kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Idelalisib in klinisch üblichen Konzentrationen wird zu 93-94 % an menschliche Plasmaproteine gebunden. Das mittlere Verhältnis der Konzentrationen in Blut und Plasma beträgt ca. 0,5. Das scheinbare (mittlere) Verteilungsvolumen von Idelalisib betrug ca. 96 l.

Biotransformation

Idelalisib wird hauptsächlich durch Aldehydoxidase metabolisiert und in geringerem Maße durch CYP3A und UGT1A4. Der Hauptmetabolit GS-563117, der auch der einzige zirkulierende Metabolit ist, ist inaktiv gegen PI3K δ .

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Idelalisib betrug 8,2 (Bereich: 1,9; 37,2) Stunden und die scheinbare Clearance von Idelalisib betrug 14,9 (Bereich: 5,1; 63,8) l/h nach zweimal täglicher oraler Anwendung von 150 mg Idelalisib. Nach einer oralen Einzeldosis von 150 mg [¹⁴C]-markiertem Idelalisib wurden ca. 78 % und 15 % mit dem Stuhl bzw. Urin ausgeschieden. Unverändertes Idelalisib machte 23 % der im Urin wiedergefundenen Gesamtradioaktivität nach 48 Stunden aus und 12 % der im Stuhl wiedergefundenen Gesamtradioaktivität nach 144 Stunden.

In-vitro-Wechselwirkungsdaten

In-vitro-Daten deuteten darauf hin, dass Idelalisib kein Inhibitor der Stoffwechsellzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A oder UGT1A1, oder der Transportproteine OAT1, OAT3 oder OCT2 ist.

GS-563117 ist kein Inhibitor der Stoffwechsellzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder UGT1A1, oder der Transportproteine P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 oder OCT2.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass das Geschlecht und die ethnische Zugehörigkeit keine klinisch relevante Auswirkungen auf die Idelalisib- oder die GS-563117-Exposition hatten.

Ältere Patienten

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Idelalisib- oder die GS-563117-Exposition hatte, auch nicht bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Nierenfunktionsstörung

Eine Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Idelalisib wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl von 15-29 ml/min) durchgeführt. Nach einer Einzeldosis von 150 mg wurden bei den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden keine klinisch relevanten Veränderungen der Idelalisib- oder GS-563117-Exposition festgestellt.

Leberfunktionsstörung

Eine Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Idelalisib wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit mittelgradiger (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung durchgeführt. Nach einer Einzeldosis von 150 mg war die AUC von Idelalisib (gesamtes, d. h. gebundenes und ungebundenes) bei mittelgradiger und schwerer Leberfunktionsstörung ~ 60 % höher als bei gematchten Kontrollen. Die AUC von (ungebundenem) Idelalisib war nach Berücksichtigung der unterschiedlichen Proteinbindung bei mittelgradiger Funktionsstörung um ~ 80 % (1,8-fach) und bei schwerer Funktionsstörung um ~ 152 % (2,5-fach) höher als bei gematchten Kontrollen.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Idelalisib bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Idelalisib induzierte eine Lymphozytendepletion in Milz, Thymus, Lymphknoten und darmassoziiertem lymphatischem Gewebe. In der Regel waren B-Lymphozyten-reiche Areale häufiger betroffen als T-Lymphozyten-reiche Areale. Bei Ratten hat Idelalisib das Potential, die T-Zell-abhängige Antikörper-Antwort zu hemmen. Jedoch kam es durch Idelalisib zu keiner Hemmung der üblichen Wirtsreaktion auf *Staphylococcus aureus* und zu keiner Verstärkung der myelosuppressiven Wirkung von Cyclophosphamid. Es ist nicht davon auszugehen, dass Idelalisib eine ausgeprägte immunsuppressive Aktivität hat.

Idelalisib induzierte entzündliche Veränderungen sowohl bei Ratten als auch bei Hunden. In Studien, die bis zu 4 Wochen dauerten, wurden bei Ratten und Hunden bei einer Exposition, die dem 7- bzw. 5-fachen der Exposition beim Menschen auf Grundlage der AUC entsprach, Lebernekrosen beobachtet. Erhöhungen der Transaminase-Werte im Serum korrelierten mit Lebernekrosen bei Hunden, wurden bei Ratten aber nicht beobachtet. In Studien, die 13 Wochen und länger dauerten, wurden bei Ratten oder Hunden keine Leberfunktionsstörungen oder chronische Erhöhung der Transaminase-Werte beobachtet.

Genotoxizität

Idelalisib induzierte keine Mutationen im Ames-Test zur mikrobiellen Mutagenese, wirkte nicht klastogen im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest mit Lymphozyten aus menschlichem peripherem Blut und zeigte keine Genotoxizität im *In-vivo*-Ratten-Mikronukleus-Test.

Kanzerogenes Potential

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Idelalisib durchgeführt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In einer embryo-fetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden eine erhöhte Häufigkeit von Abgängen nach der Implantation, Fehlbildungen (Fehlen der kaudalen Wirbel und in einigen Fällen auch der sakralen Wirbel), skelettale Anomalien und geringeres fetales Körpergewicht beobachtet. Fehlbildungen wurden bei Expositionen, die mindestens dem 12-fachen der Exposition beim Menschen auf Grundlage der AUC entsprachen, beobachtet. Auswirkungen auf die embryo-fetale Entwicklung bei einer zweiten Spezies wurden nicht untersucht.

Eine Degeneration der Samenkanälchen in den Hoden wurde in Studien, die 2 bis 13 Wochen dauerten, nach wiederholter Gabe bei Hunden und Ratten beobachtet, aber nicht in Studien, die 26 Wochen und länger dauerten. In einer Fertilitätsstudie an männlichen Ratten wurde ein vermindertes Gewicht der Nebenhoden und Hoden festgestellt. Es wurden jedoch keine unerwünschten Wirkungen auf Paarungs- oder Fertilitätsparameter und keine Störung oder Verlust der Spermatogenese festgestellt. Die Fertilität weiblicher Ratten wurde nicht beeinflusst.

Phototoxizität

Die Untersuchung des phototoxischen Potentials in der Mausembryo-Fibroblasten-Zelllinie BALB/c 3T3 ergab aufgrund der Zytotoxizität des *In-vitro*-Tests keine schlüssigen Ergebnisse für Idelalisib. Der Hauptmetabolit GS-563117 kann eine Phototoxizität verstärken, wenn die Zellen gleichzeitig UVA-Licht ausgesetzt werden. Es besteht das potentielle Risiko, dass Idelalisib mittels seines Hauptmetaboliten GS-563117 bei behandelten Patienten eine Photosensitivität verursachen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose (E463)
Croscarmellose-Natrium
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titandioxid (E171)
Talkum (E553B)
Gelborange S (E110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), verschlossen mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen, die 60 Filmtabletten und Polyester-Füllmaterial enthält.

Jeder Umkarton enthält 1 Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/938/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zydelig 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Idelalisib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Rosafarbene, ovale Filmtablette mit den Abmessungen 10,0 mm x 6,8 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ und auf der anderen Seite „150“ eingepreßt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zydelig wird in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4), oder
- als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer *TP53*-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4).

Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Zydelig sollte von einem Arzt durchgeführt werden, der in der Anwendung von Krebstherapien erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Zydelig beträgt 150 mg oral zweimal täglich. Die Behandlung soll fortgesetzt werden, bis eine Krankheitsprogression oder nicht vertretbare Toxizität auftritt.

Wenn der Patient die Dosis von Zydelig um bis zu 6 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt hat, sollte der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich nachholen und dann das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn der Patient die Dosis um mehr als 6 Stunden versäumt hat, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Dosisanpassung

Erhöhte Lebertransaminase-Werte

Die Behandlung mit Zydelig muss unterbrochen werden, wenn eine Erhöhung der Aminotransferasewerte des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt (Alaninaminotransferase [ALT]/Aspartataminotransferase [AST] > 5 x oberer Normwert). Sobald die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind (ALT/AST ≤ 3 x oberer Normwert), kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.

Wenn dieses Ereignis nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden.

Wenn dieses Ereignis erneut auftritt, muss die Behandlung mit Zydelig unterbrochen werden, bis die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind. Danach kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich nach Ermessen des Arztes in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Diarrhoe/Colitis

Die Behandlung mit Zydelig muss unterbrochen werden, wenn eine Diarrhoe/Colitis des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt. Sobald die Diarrhoe/Colitis auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen ist, kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Wenn die Diarrhoe/Colitis nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Pneumonitis

Die Behandlung mit Zydelig muss unterbrochen werden, wenn ein Verdacht auf Pneumonitis besteht. Nach dem Abklingen der Pneumonitis und falls eine erneute Behandlung angebracht ist, kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Exanthem

Die Behandlung mit Zydelig muss unterbrochen werden, wenn ein Exanthem des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt. Sobald das Exanthem auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen ist, kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Wenn das Exanthem nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Neutropenie

Die Behandlung mit Zydelig sollte bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANZ) von weniger als 500 pro mm³ unterbrochen werden. Die ANZ sollte mindestens einmal wöchentlich überprüft werden, bis sie einen Wert von ≥ 500 pro mm³ erreicht hat. Danach kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

ANZ 1.000 bis < 1.500/mm³	ANZ 500 bis < 1.000/mm³	ANZ < 500/mm³
Einnahme von Zydelig fortsetzen.	Einnahme von Zydelig fortsetzen. ANZ mindestens einmal wöchentlich überprüfen.	Einnahme von Zydelig unterbrechen. ANZ mindestens einmal wöchentlich überprüfen, bis die ANZ einen Wert von ≥ 500/mm ³ erreicht. Danach kann die Einnahme von Zydelig mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Einleitung der Behandlung mit Zydelig bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Es liegen nur unzureichende Daten vor, um Dosisempfehlungen für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zu geben. Daher ist bei der Anwendung von Zydelig in dieser Patientenpopulation Vorsicht geboten und es wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zydelig ist zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerkleinert werden. Die Filmtablette kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwerwiegende Infektionen

Die Behandlung mit Zydelig sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine aktuelle systemische bakterielle, Pilz- oder Virusinfektion nicht initiiert werden.

Unter Idelalisib sind schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen aufgetreten, darunter opportunistische Infektionen wie *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PJP) und Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV). Daher sollten alle Patienten über die gesamte Dauer der Behandlung mit Idelalisib und über einen Zeitraum von 2 bis 6 Monaten nach Behandlungsende prophylaktisch gegen eine PJP behandelt werden. Die Dauer der Prophylaxe nach der Behandlung sollte sich nach der klinischen Beurteilung richten, wobei Risikofaktoren des Patienten wie die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden und eine länger andauernde Neutropenie berücksichtigt werden können (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten über die gesamte Dauer der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Atemwegserkrankungen überwacht werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, neu auftretende Atemwegssymptome unverzüglich zu melden.

Bei Patienten mit positiver CMV-Serologie zu Beginn der Behandlung mit Idelalisib oder anderen Hinweisen auf eine CMV-Infektion in der Vorgeschichte werden eine regelmäßige klinische und Laborüberwachung auf eine CMV-Infektion empfohlen. Patienten mit einer CMV-Virämie, bei denen keine entsprechenden klinischen Anzeichen einer CMV-Infektion vorliegen, sind sorgfältig zu überwachen. Bei Patienten mit Hinweisen auf eine CMV-Virämie und klinischen Anzeichen einer CMV-Infektion sollte eine Unterbrechung der Einnahme von Idelalisib erwogen werden, bis die

Infektion abgeklungen ist. Wenn der Nutzen einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Idelalisib höher eingeschätzt wird als die Risiken, sollte eine vorbeugende CMV-Therapie erwogen werden.

Neutropenie

Bei mit Idelalisib behandelten Patienten sind behandlungsbedingte Neutropenien vom Schweregrad 3 oder 4 einschließlich febriler Neutropenien aufgetreten. Bei allen Patienten sollte in den ersten 6 Monaten der Idelalisib-Therapie mindestens alle 2 Wochen das Blutbild bestimmt werden, während die Bestimmung bei Patienten mit einer ANZ von weniger als 1.000 pro mm³ mindestens einmal wöchentlich erfolgen sollte (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatotoxizität

In klinischen Studien mit Idelalisib sind ALT- und AST-Erhöhungen des Schweregrads 3 und 4 (> 5 x oberer Normwert) aufgetreten. Auch hepatozelluläre Schädigungen, einschließlich Leberversagen, wurden berichtet. Erhöhte Lebertransaminasen traten in der Regel innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung auf und waren bei Unterbrechung der Anwendung reversibel (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, die die Behandlung mit Idelalisib mit einer niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen haben, kam es bei 26% zu einem erneuten Anstieg der ALT/AST-Werte. Die Behandlung mit Zydelig muss unterbrochen werden, wenn eine Erhöhung der ALT/AST-Werte des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt, und die Leberfunktion muss überwacht werden. Die Behandlung kann mit einer niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden, sobald die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind (ALT/AST ≤ 3 x oberer Normwert).

Die ALT-, AST- und Gesamtbilirubin-Werte müssen bei allen Patienten alle 2 Wochen in den ersten 3 Behandlungsmonaten bestimmt werden, danach wenn klinisch angezeigt. Wenn eine Erhöhung der ALT- und/oder AST-Werte des Schweregrads 2 oder höher auftritt, müssen die ALT-, AST- und Gesamtbilirubin-Werte der Patienten wöchentlich überwacht werden, bis die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind.

Diarrhoe/Colitis

Fälle von schwerer Colitis, die in Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen, traten relativ spät (mehrere Monate) nach Behandlungsbeginn auf. Diese Fälle gingen zuweilen mit einer schnellen Verschlechterung einher, klangen jedoch innerhalb weniger Wochen nach Unterbrechung der Anwendung und zusätzlicher symptomatischer Behandlung (z. B. antiinflammatorische Wirkstoffe wie enteral angewendetes Budesonid) wieder ab.

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Behandlung von Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung in der Vorgeschichte vor.

Pneumonitis

Fälle von Pneumonitis wurden in klinischen Studien mit Idelalisib gemeldet. Patienten mit schwerwiegenden pulmonalen Ereignissen, die nicht auf eine konventionelle antimikrobielle Therapie ansprechen, sollten auf eine arzneimittelinduzierte Pneumonitis untersucht werden. Bei Verdacht auf eine Pneumonitis sollte die Therapie mit Idelalisib unterbrochen und der Patient entsprechend behandelt werden. Bei einer mittelgradigen oder schweren symptomatischen Pneumonitis muss die Behandlung abgebrochen werden.

Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) mit tödlichem Ausgang wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Idelalisib mit anderen Arzneimitteln, die mit diesen Syndromen assoziiert sind, gemeldet. Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Therapie mit Idelalisib sofort unterbrochen und der Patient entsprechend behandelt werden.

CYP3A-Induktoren

Die Idelalisib-Exposition kann bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) oder Carbamazepin verringert sein. Da eine Verringerung der Plasmakonzentration von Idelalisib zu einer verminderten Wirksamkeit führen

kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Zydelig mit mittelstarken oder starken CYP3A-Induktoren vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A-Substrate

Der Hauptmetabolit von Idelalisib, GS-563117, ist ein starker CYP3A4-Inhibitor. Daher besteht für Idelalisib die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die durch CYP3A metabolisiert werden, was zu einer erhöhten Serumkonzentration des anderen Arzneimittels führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Bei gleichzeitiger Anwendung von Idelalisib mit anderen Arzneimitteln muss die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) des anderen Arzneimittels hinsichtlich der Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib mit CYP3A-Substraten mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (z. B. Alfuzosin, Amiodaron, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Ergotamin, Dihydroergotamin, Quetiapin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Midazolam, Triazolam) sollte vermieden werden. Wenn möglich, sollten andere Arzneimittel verwendet werden, die weniger empfindlich gegenüber einer CYP3A4-Hemmung sind.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen, da zu erwarten ist, dass die Exposition bei dieser Patientenpopulation erhöht ist, insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Es wurden keine Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung in die klinischen Studien mit Idelalisib eingeschlossen. Bei der Anwendung von Zydelig in dieser Patientenpopulation ist Vorsicht geboten.

Chronische Hepatitis

Idelalisib wurde bei Patienten mit chronischer, aktiver Hepatitis, einschließlich viraler Hepatitis, nicht untersucht. Vorsicht ist angezeigt bei der Anwendung von Zydelig bei Patienten mit aktiver Hepatitis.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Idelalisib und 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Verhütungsmethode anwenden, da derzeit nicht bekannt ist, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Idelalisib wird hauptsächlich durch Aldehydoxidase metabolisiert und in geringerem Maße durch CYP3A und Glucuronidierung (UGT1A4). Sein Hauptmetabolit ist GS-563117, der pharmakologisch inaktiv ist. Idelalisib und GS-563117 sind Substrate von P-gp und BCRP.

Auswirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Idelalisib

CYP3A-Induktoren

In einer klinischen Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 150 mg Idelalisib und Rifampicin (einem starken CYP3A-Induktor) zu einer Verminderung der AUC_{inf} von Idelalisib um ~75 %. Die gleichzeitige Anwendung von Zydelig mit mittelstarken oder starken CYP3A-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut oder Carbamazepin sollte vermieden werden, da dies zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A/P-gp-Inhibitoren

In einer klinischen Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg Idelalisib und Ketoconazol (einem starken CYP3A-, P-gp- und BCRP-Inhibitor) in einer Dosierung von 400 mg einmal täglich zu einer Zunahme der C_{max} von Idelalisib um 26 % und der AUC_{inf} um 79 %. Bei der Anwendung mit einem CYP3A/P-gp-Inhibitor wird eine initiale Dosisanpassung von Idelalisib als nicht notwendig erachtet. Eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen wird jedoch empfohlen.

Auswirkung von Idelalisib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

CYP3A-Substrate

Der Hauptmetabolit von Idelalisib, GS-563117, ist ein starker CYP3A-Inhibitor. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib und Midazolam (einem sensitiven CYP3A-Substrat) zu einer Zunahme der C_{max} von Midazolam um ~140 % und der AUC_{inf} um ~440 % infolge der CYP3A-Hemmung durch GS-563117. Die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib und CYP3A-Substraten kann zu einer erhöhten systemischen Exposition der CYP3A-Substrate führen und deren therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen verstärken oder verlängern. Da die CYP3A4-Hemmung *in vitro* irreversibel war, ist zu erwarten, dass es nach Beendigung der Anwendung von Idelalisib mehrere Tage dauert, bis sich die Enzymaktivität normalisiert hat.

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Idelalisib und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind, sind in Tabelle 1 aufgeführt („↑“ bedeutet einen Anstieg). Diese Liste ist nicht vollständig und soll lediglich als Orientierung dienen. Im Allgemeinen muss die Fachinformation des anderen Arzneimittels hinsichtlich der Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen Idelalisib und anderen Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
ALPHA-1-ADRENOZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Alfuzosin	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Alfuzosin angewendet werden.
ANALGETIKA		
Fentanyl, Alfentanil, Methadon, Buprenorphin/Naloxon	↑ Serumkonzentration	Es wird eine sorgfältige Überwachung der Nebenwirkungen (z. B. Atemdepression, Sedierung) empfohlen.
ANTIARRHYTHMIKA		
Amiodaron, Chinidin	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Amiodaron oder Chinidin angewendet werden.
Bepridil, Disopyramid, Lidocain	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
KREBSARZNEIMITTEL		
Tyrosinkinaseinhibitoren wie Dasatinib und Nilotinib, auch Vincristin und Vinblastin	↑ Serumkonzentration	Es wird eine sorgfältige Überwachung der Verträglichkeit dieser Krebsarzneimittel empfohlen.
ANTIKOAGULANZIEN		
Warfarin	↑ Serumkonzentration	Es wird empfohlen, bei gleichzeitiger Anwendung und nach dem Absetzen der Behandlung mit Idelalisib die Internationale Normalisierte Ratio (INR) zu überwachen.
ANTI-KONVULSIVA		
Carbamazepin	↑ Serumkonzentration	Die Arzneimittelkonzentration des Antikonvulsivums sollte überwacht werden.

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
ANTIDEPRESSIVA		
Trazodon	↑ Serumkonzentration	Es wird empfohlen, die Dosis des Antidepressivums vorsichtig zu titrieren und die antidepressive Wirkung zu überwachen.
ARZNEIMITTEL GEGEN GICHT		
Colchicin	↑ Serumkonzentration	Eine Reduktion der Colchicindosis kann erforderlich sein. Idelalisib sollte bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht gleichzeitig mit Colchicin angewendet werden.
ANTIHYPERTENSIVA		
Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Nifedipin, Nicardipin	↑ Serumkonzentration	Es wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkung und der Nebenwirkungen empfohlen.
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
Antimykobakterielle Wirkstoffe		
Rifabutin	↑ Serumkonzentration	Es wird eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis empfohlen.
HCV-Proteaseinhibitoren		
Boceprevir, Telaprevir	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
Makrolid-Antibiotika		
Clarithromycin, Telithromycin	↑ Serumkonzentration	Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] von 60-90 ml/min) ist keine Dosisanpassung von Clarithromycin erforderlich. Bei Patienten mit einer CrCl < 90 ml/min wird eine klinische Überwachung empfohlen. Bei Patienten mit einer CrCl < 60 ml/min sollte ein anderes Antibiotikum in Betracht gezogen werden. Bei Telithromycin wird eine klinische Überwachung empfohlen.
ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Quetiapin, Pimozid	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Quetiapin oder Pimozid angewendet werden. Es können andere Arzneimittel wie z. B. Olanzapin in Betracht gezogen werden.

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Bosentan	↑ Serumkonzentration	Vorsicht ist geboten und die Patienten müssen eng auf eine Bosentanbedingte Toxizität überwacht werden.
MUTTERKORNALKALOIDE		
Ergotamin, Dihydroergotamin	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Ergotamin oder Dihydroergotamin angewendet werden.
MITTEL ZUR VERBESSERUNG DER GASTROINTESTINALEN MOTILITÄT		
Cisaprid	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Cisaprid angewendet werden.
GLUKOKORTIKOIDE		
Inhalativ/nasal angewendete Kortikosteroide: Budesonid, Fluticason	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen.
Oral angewendetes Budesonid	↑ Serumkonzentration	Es wird eine klinische Überwachung auf verstärkte Anzeichen/Symptome der Kortikosteroid-Wirkungen empfohlen.
HMG-COA-REDUKTASEHEMMER		
Lovastatin, Simvastatin	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Lovastatin oder Simvastatin angewendet werden.
Atorvastatin	↑ Serumkonzentration	Eine klinische Überwachung wird empfohlen und eine niedrigere Anfangsdosis von Atorvastatin kann in Betracht gezogen werden. Alternativ kann auch eine Umstellung auf Pravastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin in Betracht gezogen werden.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus	↑ Serumkonzentration	Eine therapeutische Überwachung wird empfohlen.
INHALATIVE BETA-AGONISTEN		
Salmeterol	↑ Serumkonzentration	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Idelalisib wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit Salmeterol, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie, führen.

Arzneimittel	Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration	Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib
PHOSPHODIESTERASE-HEMMER		
Sildenafil	↑ Serumkonzentration	Bei pulmonaler arterieller Hypertonie: Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Sildenafil angewendet werden.
Tadalafil	↑ Serumkonzentration	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tadalafil und Idelalisib ist Vorsicht geboten, einschließlich der Erwägung einer Dosisreduktion.
Sildenafil, Tadalafil	↑ Serumkonzentration	Bei erektiler Dysfunktion: Bei der Verschreibung von Sildenafil oder Tadalafil mit Idelalisib ist besondere Vorsicht geboten und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, verbunden mit einer verstärkten Überwachung unerwünschter Ereignisse.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (oral angewendet), Triazolam	↑ Serumkonzentration	Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Midazolam (oral angewendet) oder Triazolam angewendet werden.
Buspiron, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Zolpidem	↑ Serumkonzentration	Eine Überwachung der Konzentrationen der Sedativa/Hypnotika wird empfohlen und eine Dosisreduktion kann in Betracht gezogen werden.

CYP2C8-Substrate

In vitro wirkte Idelalisib sowohl hemmend als auch induzierend auf CYP2C8. Es ist jedoch nicht bekannt, ob sich diese Wirkung auf CYP2C8-Substrate auf die *In vivo*-Situation übertragen lässt. Vorsicht ist geboten, wenn Zydelig zusammen mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die Substrate von CYP2C8 sind (Paclitaxel), angewendet wird.

Substrate induzierbarer Enzyme (z. B. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 und UGT)

In vitro induzierte Idelalisib mehrere Enzyme, und ein Risiko für eine verminderte Exposition sowie eine dadurch verminderte Wirksamkeit der Substrate induzierbarer Enzyme wie CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 und UGT kann nicht ausgeschlossen werden. Vorsicht ist geboten, wenn Zydelig zusammen mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die Substrate dieser Enzyme sind (Warfarin, Phenytoin, S-Mephenytoin), angewendet wird.

BCRP, OATP1B1, OATP1B3 und P-gp-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Idelalisib 150 mg zweimal täglich bei gesunden Probanden führte zu vergleichbaren Expositionen für Rosuvastatin (AUC 90%-KI: 87; 121) und Digoxin (AUC 90%-KI: 98; 111), was darauf hinweist, dass es zu keiner klinisch bedeutsamen Hemmung von BCRP, OATP1B1/1B3 oder systemischem P-gp durch Idelalisib kommt. Das Risiko für eine P-gp-Hemmung im Gastrointestinaltrakt, die zu einer erhöhten Exposition der für intestinales P-gp empfindlichen Substrate wie Dabigatranetexilat führen kann, kann nicht ausgeschlossen werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Basierend auf Beobachtungen bei Tieren kann Idelalisib zur Schädigung des Fetus führen. Frauen sollten während der Einnahme von Zydelig und bis zu 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Zydelig und 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt. Daher sollten Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Idelalisib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Zydelig während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Idelalisib und seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Zydelig unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Idelalisib auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien weisen auf das Potential für schädliche Auswirkungen von Idelalisib auf die Fertilität und die fetale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zydelig hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Beurteilung der Nebenwirkungen beruht auf zwei Studien der Phase 3 (Studie 312-0116 und Studie 312-0119) und sechs Studien der Phasen 1 und 2. Die Studie 312-0116 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie an 110 Patienten mit vorbehandelter CLL, die mit Idelalisib + Rituximab behandelt wurden. Außerdem erhielten 86 Patienten aus dieser Studie, die per Randomisierung der Behandlung mit Placebo + Rituximab zugeteilt worden waren, im Verlauf einer Verlängerungsstudie (Studie 312-0117) Idelalisib als Monotherapie. Studie 312-0119 war eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie an 173 Patienten mit vorbehandelter CLL, die mit Idelalisib + Ofatumumab behandelt wurden. In den Phase 1- und 2-Studien wurde die Sicherheit von Idelalisib bei insgesamt 535 Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen untersucht; davon erhielten 399 Patienten Idelalisib (in verschiedenen Dosierungen) als Monotherapie und 136 Patienten erhielten Idelalisib in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die unter der Behandlung mit Idelalisib allein oder in Kombination mit monoklonalen anti-CD20-Antikörpern (Rituximab oder Ofatumumab) gemeldet

worden sind, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Organsystem und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Gemeldete unerwünschten Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien an Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die mit Idelalisib behandelt worden sind

Nebenwirkung	Alle Schweregrade	Schweregrad ≥ 3
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		
Infektionen (einschließlich <i>Pneumocystis-jirovecii</i> -Pneumonie und CMV)*	Sehr häufig	Sehr häufig
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		
Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Lymphozytose**	Sehr häufig	Häufig
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		
Pneumonitis	Häufig	Häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Diarrhoe/Colitis	Sehr häufig	Sehr häufig
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		
Erhöhte Transaminasen	Sehr häufig	Sehr häufig
Hepatozelluläre Schädigung	Häufig	Häufig
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		
Exanthem***	Sehr häufig	Häufig
Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse	Selten	Selten
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Pyrexie	Sehr häufig	Häufig
<i>Untersuchungen</i>		
Erhöhte Triglyceride	Sehr häufig	Häufig

* Umfasst opportunistische Infektionen sowie bakterielle und virale Infektionen wie Pneumonie, Bronchitis und Sepsis.

** Idelalisib-induzierte Lymphozytose sollte nicht als Krankheitsprogression angesehen werden, wenn weitere klinische Befunde fehlen (siehe Abschnitt 5.1).

*** Umfasst die bevorzugten Bezeichnungen exfoliative Dermatitis; Exanthem/Hautausschlag; erythematöses Exanthem; generalisiertes Exanthem; makulöses Exanthem; makulopapulöses Exanthem; papulöses Exanthem; juckendes Exanthem, Hauterkrankung und exfoliatives Exanthem.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen (siehe Abschnitt 4.4)

In klinischen Studien mit Idelalisib wurden in den Behandlungsarmen mit Idelalisib im Vergleich zu den Kontrollarmen insgesamt häufiger Infektionen, einschließlich Infektionen des Schweregrads 3 und 4, beobachtet. Am häufigsten wurden Infektionen der Atemwege und septische Ereignisse festgestellt. In vielen Fällen wurde das Pathogen nicht identifiziert. Unter den identifizierten Pathogenen waren jedoch sowohl konventionelle als auch opportunistische Pathogene, einschließlich PJP und CMV. Bei nahezu allen PJP-Infektionen, einschließlich der tödlichen Fälle, wurde keine PJP-Prophylaxe durchgeführt. Auch nach Beendigung der Behandlung mit Idelalisib traten Fälle von PJP auf.

Exanthem

Exantheme waren in der Regel von leichter bis mittelgradiger Ausprägung und führten bei 1,7 % der Patienten zu einem Behandlungsabbruch. In den Studien 312-0116/0117 und 312-0119 trat bei 28,3 % der Patienten, die Idelalisib + einen monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) erhielten, und bei 7,7 % der Patienten, die nur einen monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) erhielten, ein Exanthem auf (gemeldet als exfoliative Dermatitis, Exanthem/Hautausschlag, erythematöses Exanthem, generalisiertes Exanthem,

makulöses Exanthem, makulopapulöses Exanthem, papulöses Exanthem, juckendes Exanthem und Hauterkrankung). Bei diesen Patienten trat bei 4,9 %, die Idelalisib + einen monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) erhielten, und bei 1,0 %, die nur einen monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) erhielten, ein Exanthem des Schweregrads 3 auf, während bei keinem Patienten ein unerwünschtes Ereignis des Schweregrads 4 auftrat. Eine Behandlung (z. B. mit topischen und/oder oralen Steroiden, Diphenhydramin) des Exanthems sowie die Unterbrechung der Anwendung von Zydelig in schweren Fällen führten in der Regel zum Abklingen des Exanthems (siehe Abschnitt 5.3, Phototoxizität).

Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4)

Selten sind Fälle von SJS und TEN bei gleichzeitiger Anwendung von Idelalisib mit anderen Arzneimitteln aufgetreten, die mit diesen Syndromen assoziiert sind (Bendamustin, Rituximab, Allopurinol und Amoxicillin). SJS oder TEN, auch mit tödlichem Ausgang, traten innerhalb eines Monats nach Kombination der Arzneimittel auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen von Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosis mit Zydelig umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalzeichen sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: **L01XX47**

Wirkmechanismus

Idelalisib hemmt die Phosphatidylinositol-3-Kinase p110 δ (PI3K δ), die bei B-Zell-Malignomen hyperaktiv ist und eine zentrale Rolle für verschiedene Signaltransduktionswege spielt, die die Proliferation, das Überleben, das Homing und die Retention maligner Zellen in Lymphgewebe und Knochenmark vermitteln. Idelalisib hemmt selektiv die Bindung von Adenosin-5'-Triphosphat (ATP) an die katalytische Domäne von PI3K δ , wodurch die Phosphorylierung des wichtigen Lipid-Second-Messengers Phosphatidylinositol gehemmt und die Phosphorylierung von Akt (Proteinkinase B) verhindert wird.

Idelalisib induziert die Apoptose und hemmt die Proliferation in Zelllinien aus malignen B-Lymphozyten sowie in Primärtumorzellen. Durch Hemmung der über die Chemokinrezeptoren CXCR4 und CXCR5 vermittelten Signaltransduktion, die durch die Chemokine CXCL12 bzw. CXCL13 induziert wird, hemmt Idelalisib das Homing und die Retention maligner B-Lymphozyten in der Mikroumgebung des Tumors einschließlich Lymphgewebe und Knochenmark.

Klinische Studien haben keine Erklärung zum Mechanismus der Resistenzentwicklung gegenüber der Behandlung mit Idelalisib geliefert. Eine weitere Untersuchung dieser Fragestellung in aktuellen Studien zu B-Zell-Malignomen ist nicht geplant.

Pharmakodynamische Wirkungen

Elektrokardiographisch

Die Wirkung von Idelalisib (150 mg und 400 mg) auf das QT/QTc-Intervall wurde in einer placebo- und aktiv (Moxifloxacin 400 mg) kontrollierten Crossover-Studie an 40 gesunden Probanden untersucht. Bei einer Dosis, die dem 2,7-fachen der maximal empfohlenen Dosis entsprach, kam es zu keiner Verlängerung des QT/QTc-Intervalls durch Idelalisib (d. h. < 10 ms).

Lymphozytose

Nach Beginn der Behandlung mit Idelalisib wurde ein vorübergehender Anstieg der Lymphozytenzahl (d.h. Anstieg von $\geq 50\%$ gegenüber dem Ausgangswert und über eine absolute Lymphozytenzahl von 5.000/ μl) beobachtet. Dies kommt bei ca. zwei Dritteln der Patienten mit CLL vor, die mit Idelalisib als Monotherapie behandelt werden, und bei einem Viertel der Patienten mit CLL, die mit Idelalisib als Kombinationstherapie behandelt werden. Die isolierte Lymphozytose tritt typischerweise in den ersten 2 Wochen der Behandlung mit Idelalisib auf und ist häufig assoziiert mit einem Rückgang der Lymphadenopathie. Diese beobachtete Lymphozytose ist eine pharmakodynamische Wirkung und sollte nicht als Krankheitsprogression angesehen werden, wenn weitere klinische Befunde fehlen.

Klinische Wirksamkeit bei chronischer lymphatischer Leukämie

Idelalisib in Kombination mit Rituximab

Die Studie 312-0116 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie an 220 Patienten mit behandlungsbedürftiger vorbehandelter CLL, für die jedoch eine zytotoxische Chemotherapie nicht in Frage kam. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit 8 Zyklen Rituximab (erster Zyklus mit 375 mg/m² Körperoberfläche [BSA; *body surface area*], darauffolgende Zyklen mit 500 mg/m² BSA) in Kombination mit entweder Placebo (oral angewendet, zweimal täglich) oder mit Idelalisib 150 mg zweimal täglich bis zur Krankheitsprogression oder nicht vertretbaren Toxizität zugeteilt.

Das mediane Alter betrug 71 Jahre (Bereich: 47 bis 92 Jahre), wobei 78,2 % der Patienten über 65 Jahre alt waren. 65,5 % waren männlich und 90,0 % waren Weiße. Bei 64,1 % war die Krankheit im Rai-Stadium III oder IV, bei 55,9 % im Binet-Stadium C. Bei den meisten Patienten lagen ungünstige zytogenetische Prognosefaktoren vor: 43,2 % hatten eine 17p-Chromosomendeletion und/oder Mutation des Tumorproteins 53 (*TP53*), und 83,6 % hatten nicht mutierte Gene für die variable Domäne der schweren Kette der Immunglobuline (*IGHV*; *immunoglobulin heavy chain variable region*). Die mediane Zeit von der Diagnose der CLL bis zur Randomisierung betrug 8,5 Jahre. Die Patienten hatten auf der *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) einen medianen Score von 8. Die mediane Anzahl vorheriger Therapien betrug 3,0. Nahezu alle Patienten (95,9 %) waren mit monoklonalen anti-CD20-Antikörpern vorbehandelt. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS; *progression free survival*). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in den Tabellen 3 und 4 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS ist in Abbildung 1 aufgeführt.

Im Vergleich zu Rituximab + Placebo führte die Behandlung mit Idelalisib + Rituximab zu statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen sowohl beim körperlichen Wohlbefinden, sozialen Wohlbefinden und funktionellen Wohlbefinden als auch auf der leukämiespezifischen Subskala des Fragebogens *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia* (FACT-LEU) und zu statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei Angst, Depression und normalen Aktivitäten, die mit dem Fragebogen *EuroQoL Five-Dimensions* (EQ-5D) bewertet wurden.

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie 312-0116

	Idelalisib + R N = 110	Placebo + R N = 110
PFS Median (Monate) (95-%-KI)	19,4 (12,3; NE)	6,5 (4,0; 7,3)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,15 (0,09; 0,24)	
P-Wert	< 0,0001	
ORR* n (%) (95-%-KI)	92 (83,6 %) (75,4; 90,0)	17 (15,5 %) (9,3; 23,6)
Odds Ratio (95-%-KI)	27,76 (13,40; 57,49)	
P-Wert	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95-%-KI)	102/106 (96,2 %) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7 %) (2,7; 13,4)
Odds Ratio (95-%-KI)	225,83 (65,56; 777,94)	
P-Wert	< 0,0001	
OS[^] Median (Monate) (95-%-KI)	NE (NE, NE)	20,8 (14,8; NE)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,34 (0,19; 0,60)	
P-Wert	0,0001	

KI: Konfidenzintervall, R: Rituximab, n: Anzahl ansprechender Patienten, N: Anzahl Patienten pro Gruppe, NE: nicht erreicht. Die Analyse von PFS, der Gesamtansprechrate (ORR; *overall response rate*) und der Ansprechrate der Lymphknoten (LNR; *lymph node response rate*) beruhte auf der Auswertung durch eine unabhängige Gutachterkommission (IRC; *Independent Review Committee*).

* ORR ist definiert als Anteil der Patienten, die eine Vollremission (CR; *complete response*) oder eine Teilremission (PR; *partial response*) erreichten gemäß den NCCN-(*National Comprehensive Cancer Network*)-Response-Kriterien (2013) und Cheson (2012).

** LNR ist definiert als Anteil der Patienten, die bei der Summe der Produkte der größten senkrechten Durchmesser der Indexläsionen einen Rückgang um $\geq 50\%$ erreichten. Nur Patienten, für die Daten aus der Untersuchung zu Studienbeginn und ≥ 1 auswertbare Untersuchung nach Studienbeginn vorlagen, wurden in diese Analyse einbezogen.

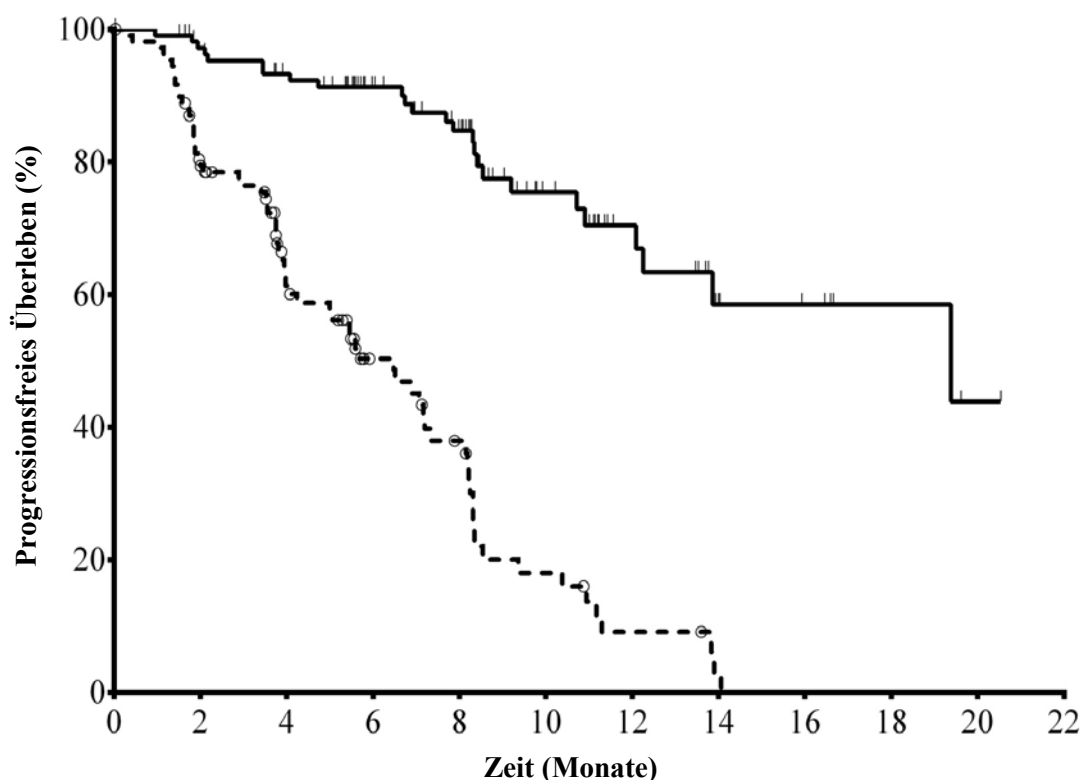
[^] Die Analyse des Gesamtüberlebens (OS; *overall survival*) umfasst Daten von Patienten, die in Studie 312-0116 Placebo + R und anschließend entsprechend der Intent-to-Treat-Analyse in einer Verlängerungsstudie Idelalisib erhielten.

Tabelle 4: Zusammenfassung der PFS und der Ansprechraten in den vorab definierten Untergruppen in Studie 312-0116

	Idelalisib + R N = 46	Placebo + R N = 49
17p-Deletion/TP53-Mutation		
PFS Median (Monate) (95-%-KI)	NE (12,3; NE)	4,0 (3,7; 5,7)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95-%-KI)	84,8 % (71,1; 93,7)	12,2 % (4,6; 24,8)
Nicht mutiertes IGHV	N = 91	N = 93
PFS Median (Monate) (95-%-KI)	19,4 (13,9; NE)	5,6 (4,0; 7,2)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95-%-KI)	82,4 % (73,0; 89,6)	15,1 % (8,5; 24,0)
Alter ≥ 65 Jahre	N = 89	N = 83
PFS Median (Monate) (95-%-KI)	19,4 (12,3; NE)	5,7 (4,0; 7,3)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95-%-KI)	84,3 % (75,0; 91,1)	16,9 % (9,5; 26,7)

KI: Konfidenzintervall, R: Rituximab, N: Anzahl Patienten pro Gruppe, NE: nicht erreicht

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS in Studie 312-0116 (Intent-to-Treat-Patientenpopulation)



N unter Risiko (Ereignisse)	
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)
Placebo + R	110 (0) 84 (21) 48 (38) 29 (46) 20 (53) 9 (63) 4 (67) 1 (69) 0 (70) 0 (70) 0 (70) 0 (70)

Durchgezogene Linie: Idelalisib + R (N = 110), gestrichelte Linie: Placebo + R (N = 110)

R: Rituximab; N: Anzahl Patienten pro Gruppe

Die Analyse des PFS beruhte auf der Auswertung durch eine IRC. Die Zusammenfassung für Patienten in der mit Placebo + R behandelten Gruppe umfasst Daten bis zur ersten Einnahme von Idelalisib in einer Verlängerungsstudie.

In Studie 101-08/99 wurden 64 Patienten mit bisher unbehandelter CLL eingeschlossen, darunter 5 Patienten mit kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL; *small lymphocytic lymphoma*). Die Patienten wurden mit Idelalisib 150 mg zweimal täglich und mit 375 mg/m² BSA Rituximab, 8 Dosen im wöchentlichen Abstand, behandelt. Die ORR betrug 96,9 %, wobei 12 Patienten (18,8 %) eine CR und 50 Patienten (78,1 %) eine PR erreichten, einschließlich 3 CR und 6 PR bei Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation und 2 CR und 34 PR bei Patienten mit nicht mutiertem IGHV. Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR; *duration of response*) wurde nicht erreicht.

Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab

Studie 312-0119 war eine randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase 3 an 261 behandlungsbedürftigen Patienten mit vorbehandelter CLL, einer messbaren Lymphadenopathie und einer CLL-Progression < 24 Monate seit Abschluss der letzten vorangehenden Therapie. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 2:1 über jeweils 24 Wochen mit Idelalisib 150 mg zweimal täglich und 12 Infusionen Ofatumumab oder nur mit 12 Infusionen Ofatumumab behandelt. Die Ofatumumab-Dosis betrug bei der ersten Infusion 300 mg. Bei den weiteren Infusionen betrug die Ofatumumab-Dosis entweder 1.000 mg in der mit Idelalisib + Ofatumumab behandelten Gruppe oder 2.000 mg in der nur mit Ofatumumab behandelten Gruppe, wobei 7 Dosen im wöchentlichen Abstand und danach 4 Dosen im 4-wöchentlichen Abstand verabreicht wurden. Idelalisib wurde eingenommen, bis Anzeichen einer Krankheitsprogression oder einer nicht vertretbaren Toxizität auftraten.

Das mediane Alter betrug 68 Jahre (Bereich: 61 bis 74 Jahre), wobei 64,0 % der Patienten über 65 Jahre alt waren. 71,3 % waren männlich und 84,3 % waren Weiße. Bei 63,6 % war die Krankheit im Rai-Stadium III oder IV, bei 58,2 % im Binet-Stadium C. Bei den meisten Patienten lagen ungünstige zytogenetische Prognosefaktoren vor: 39,5 % hatten eine 17p-Chromosomendeletion und/oder *TP53*-Mutation und 78,5 % hatten nicht mutierte Gene für die *IGHV*. Die mediane Zeit seit der Diagnose betrug 7,7 Jahre. Die Patienten hatten einen medianen CIRS-Score von 4. Die mediane Anzahl vorheriger Therapien betrug 3,0. Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in den Tabellen 5 und 6 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS ist in Abbildung 2 aufgeführt.

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie 312-0119

	Idelalisib + O N = 174	Ofatumumab N = 87
PFS Median (Monate) (95-%-KI)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,27 (0,19; 0,39)	
P-Wert	< 0,0001	
ORR* n (%) (95-%-KI)	131 (75,3 %) (68,2; 81,5)	16 (18,4 %) (10,9; 28,1)
Odds Ratio (95-%-KI)	15,94 (7,8; 32,58)	
P-Wert	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95-%-KI)	153/164 (93,3 %) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9 %) (1,4; 12,2)
Odds Ratio (95-%-KI)	486,96 (97,91; 2.424,85)	
P-Wert	< 0,0001	
OS Median (Monate) (95-%-KI)	20,9 (20,9; NE)	19,4 (16,9; NE)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,74 (0,44; 1,25)	
P-Wert	0,27	

KI: Konfidenzintervall, O: Ofatumumab, n: Anzahl ansprechender Patienten, N: Anzahl Patienten pro Gruppe, NE: nicht erreicht. Die Analyse von PFS, der Gesamtansprechrate (ORR; *overall response rate*) und der Ansprechrate der Lymphknoten (LNR; *lymph node response rate*) beruhte auf der Auswertung durch eine unabhängige Gutachterkommission (IRC; *Independent Review Committee*).

* ORR ist definiert als Anteil der Patienten, die eine Vollremission (CR; *complete response*) oder eine Teilremission (PR; *partial response*) erreichten und bei denen diese Remission mindestens 8 Wochen lang anhielt.

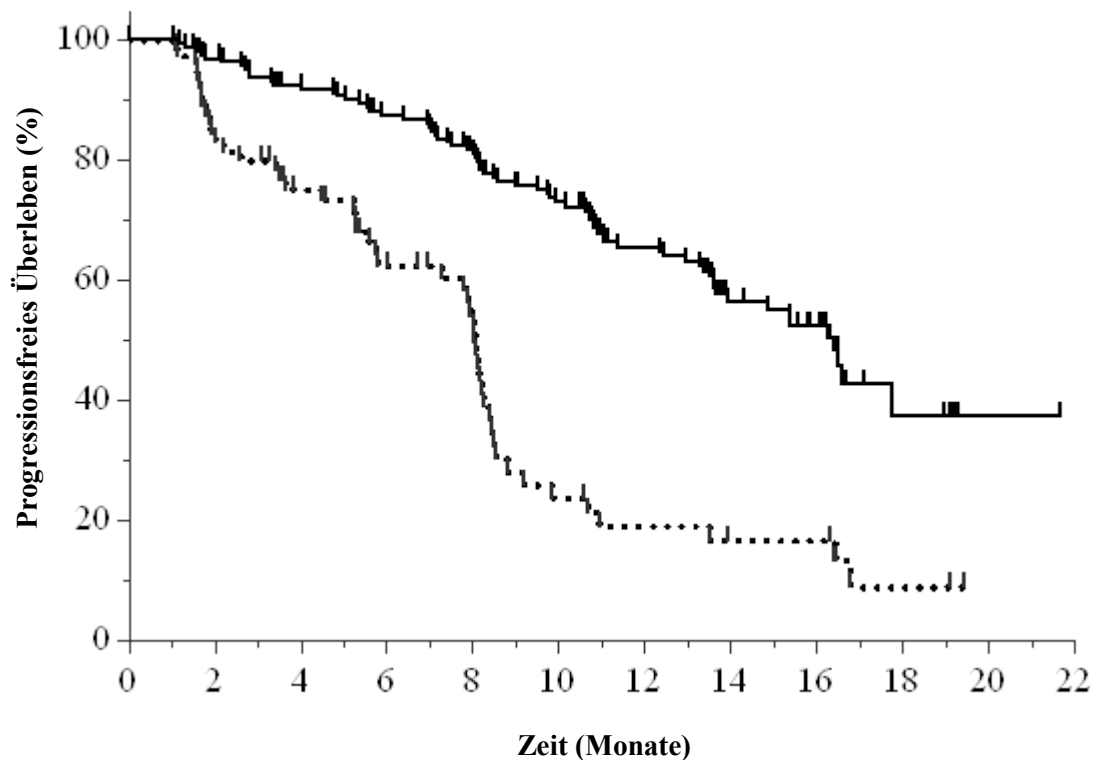
** LNR ist definiert als Anteil der Patienten, die bei der Summe der Produkte der größten senkrechten Durchmesser der Indexläsionen einen Rückgang um $\geq 50\%$ erreichten. Nur Patienten, für die Daten aus der Untersuchung zu Studienbeginn und ≥ 1 auswertbare Untersuchung nach Studienbeginn vorlagen, wurden in diese Analyse einbezogen.

Tabelle 6: Zusammenfassung der PFS und der Ansprechraten in den vorab definierten Untergruppen in Studie 312-0119

	Idelalisib + O N = 70	Ofatumumab N = 33
17p-Deletion/<i>TP53</i>-Mutation		
PFS Median (Monate) (95-%-KI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95-%-KI)	72,9 % (60,9; 82,8)	15,2 % (5,1; 31,9)
Nicht mutiertes <i>IGHV</i>	N = 137	N = 68
PFS Median (Monate) (95-%-KI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95-%-KI)	74,5 % (66,3; 81,5)	13,2 % (6,2; 23,6)
Alter ≥ 65 Jahre	N = 107	N = 60
PFS Median (Monate) (95-%-KI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95-%-KI)	72,0 % (62,5; 80,2)	18,3 % (9,5; 30,4)

KI: Konfidenzintervall, O: Ofatumumab, N: Anzahl Patienten pro Gruppe

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS in Studie 312-0119 (Intent-to-Treat-Patientenpopulation)



N unter Risiko (Ereignisse)	
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)

Durchgezogene Linie: Idelalisib + O (N = 174), gestrichelte Linie: Ofatumumab (N = 87)

O: Ofatumumab; N: Anzahl Patienten pro Gruppe

Klinische Wirksamkeit bei follikulärem Lymphom

In einer einarmigen, multizentrischen klinische Studie (Studie 101-09) wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Idelalisib an 125 Patienten mit indolentem B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL, einschließlich: FL, n = 72; SLL, n = 28; lymphoplasmozytisches Lymphom/Waldenströms Makroglobulinämie [LPL/WM], n = 10; und Marginalzonenlymphom [MZL], n = 15) untersucht. Alle Patienten waren refraktär gegenüber Rituximab, und 124 der 125 Patienten waren refraktär gegenüber mindestens einem alkylierenden Wirkstoff. Einhundertzölf Patienten (89,6 %) waren refraktär gegenüber ihrem letzten Behandlungsregime vor Eintritt in die Studie.

Von den 125 eingeschlossenen Patienten waren 80 (64 %) männlich, das mediane Alter betrug 64 Jahre (Bereich: 33 bis 87 Jahre), und 110 (89 %) waren Weiße. Die Patienten erhielten 150 mg Idelalisib oral zweimal täglich, bis Anzeichen von Krankheitsprogression oder einer nicht vertretbaren Toxizität auftraten.

Der primäre Endpunkt der Studie war die ORR, definiert als Anteil der Patienten, die eine CR oder eine PR erreichten (gemäß den revidierten Response-Kriterien für maligne Lymphome [Cheson]) und, bei Patienten mit Waldenströms Makroglobulinämie, ein geringfügiges Ansprechen (MR; *minor response*) (gemäß der Beurteilung des Ansprechens bei Waldenströms Makroglobulinämie [Owen]). Die DOR wurde als sekundärer Endpunkt untersucht und war definiert als der Zeitraum von der ersten Dokumentation eines Ansprechens (CR, PR oder MR) bis zur ersten Dokumentation einer

Krankheitsprogression bzw. bis zum Tode, unabhängig von der Todesursache. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Zusammenfassung des Ansprechens auf Idelalisib bei FL-Patienten (Beurteilung durch ein IRC)

Parameter	Studienteilnehmer n (%)
ORR (follikuläres Lymphom)* 95-%-KI	39 (54,2) 42,0 – 66,0
ORR (alle Patienten)* 95-%-KI	71 (56,8) 47,6 – 65,6
Art des Ansprechens (follikuläres Lymphom)* CR PR	6 (8,3) 33 (45,8)

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ansprechender Patienten

* Ansprechen gemäß Beurteilung durch eine unabhängige Gutachterkommission (IRC; *Independent Review Committee*), wobei ORR = Vollremission (CR) + Teilremission (PR).

Die mediane DOR bei allen Patienten betrug 12,5 Monate (12,5 Monate bei Patienten mit SLL; die mediane DOR wurde nicht erreicht bei Patienten mit FL, LPL/WM und MZL). Von den 122 Patienten mit auswertbaren Lymphknoten sowohl zu Studienbeginn als auch danach erreichten 67 Patienten (54,9 %) einen Rückgang der Summe der Durchmesser (SPD; *sum of the products of the diameters*) der Indexläsionen um ≥ 50 %. Von den Patienten, die kein Ansprechen zeigten, war bei 10 (8,0 %) das beste Ansprechen eine Krankheitsprogression, und 2 (1,6 %) waren nicht auswertbar. Das mediane OS einschließlich der langfristigen Nachbeobachtung sämtlicher 125 Patienten betrug 20,3 Monate.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Idelalisib eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung reifer B-Zell-Neoplasien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis Idelalisib wurde die Spitzen-Plasmakonzentration im nicht nüchternen Zustand 2 bis 4 Stunden nach der Einnahme und im Nüchternzustand 0,5 bis 1,5 Stunden nach der Einnahme gemessen.

Nach der Anwendung von 150 mg Idelalisib zweimal täglich lagen die durchschnittlichen Werte (Bereich) für C_{max} und AUC im Steady-State für Idelalisib bei 1.953 (272; 3.905) ng/ml und 10.439 (2.349; 29.315) ng•h/ml und für GS-563117 bei 4.039 (669; 10.897) ng/ml und 39.744 (6.002; 119.770) ng•h/ml. Die Idelalisib-Exposition im Plasma (C_{max} und AUC) ist zwischen 50 mg und 100 mg etwa proportional zur Dosis und bei mehr als 100 mg unterproportional zur Dosis.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand bewirkte die Anwendung von Idelalisib als Kapselformulierung (in einer frühen Entwicklungsphase) mit einer fettreichen Mahlzeit keine Veränderung der C_{max} und eine Erhöhung der mittleren AUC_{inf} um 36 %. Idelalisib kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Idelalisib in klinisch üblichen Konzentrationen wird zu 93-94 % an menschliche Plasmaproteine gebunden. Das mittlere Verhältnis der Konzentrationen in Blut und Plasma beträgt ca. 0,5. Das scheinbare (mittlere) Verteilungsvolumen von Idelalisib betrug ca. 96 l.

Biotransformation

Idelalisib wird hauptsächlich durch Aldehydoxidase metabolisiert und in geringerem Maße durch CYP3A und UGT1A4. Der Hauptmetabolit GS-563117, der auch der einzige zirkulierende Metabolit ist, ist inaktiv gegen PI3Kδ.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Idelalisib betrug 8,2 (Bereich: 1,9; 37,2) Stunden und die scheinbare Clearance von Idelalisib betrug 14,9 (Bereich: 5,1; 63,8) l/h nach zweimal täglicher oraler Anwendung von 150 mg Idelalisib. Nach einer oralen Einzeldosis von 150 mg [¹⁴C]-markiertem Idelalisib wurden ca. 78 % und 15 % mit dem Stuhl bzw. Urin ausgeschieden. Unverändertes Idelalisib machte 23 % der im Urin wiedergefundenen Gesamtradioaktivität nach 48 Stunden aus und 12 % der im Stuhl wiedergefundenen Gesamtradioaktivität nach 144 Stunden.

In-vitro-Wechselwirkungsdaten

In-vitro-Daten deuteten darauf hin, dass Idelalisib kein Inhibitor der Stoffwechsellzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A oder UGT1A1, oder der Transportproteine OAT1, OAT3 oder OCT2 ist.

GS-563117 ist kein Inhibitor der Stoffwechsellzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder UGT1A1, oder der Transportproteine P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 oder OCT2.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass das Geschlecht und die ethnische Zugehörigkeit keine klinisch relevante Auswirkungen auf die Idelalisib- oder die GS-563117-Exposition hatten.

Ältere Patienten

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Idelalisib- oder die GS-563117-Exposition hatte, auch nicht bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Nierenfunktionsstörung

Eine Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Idelalisib wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl von 15-29 ml/min) durchgeführt. Nach einer Einzeldosis von 150 mg wurden bei den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden keine klinisch relevanten Veränderungen der Idelalisib- oder GS-563117-Exposition festgestellt.

Leberfunktionsstörung

Eine Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Idelalisib wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit mittelgradiger (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung durchgeführt. Nach einer Einzeldosis von 150 mg war die AUC von Idelalisib (gesamtes, d. h. gebundenes und ungebundenes) bei mittelgradiger und schwerer Leberfunktionsstörung ~ 60 % höher als bei gematchten Kontrollen. Die AUC von (ungebundenem) Idelalisib war nach Berücksichtigung der unterschiedlichen Proteinbindung bei mittelgradiger Funktionsstörung um ~ 80 % (1,8-fach) und bei schwerer Funktionsstörung um ~ 152 % (2,5-fach) höher als bei gematchten Kontrollen.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Idelalisib bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Idelalisib induzierte eine Lymphozytendepletion in Milz, Thymus, Lymphknoten und darmassoziiertem lymphatischem Gewebe. In der Regel waren B-Lymphozyten-reiche Areale häufiger betroffen als T-Lymphozyten-reiche Areale. Bei Ratten hat Idelalisib das Potential, die T-Zell-abhängige Antikörper-Antwort zu hemmen. Jedoch kam es durch Idelalisib zu keiner Hemmung der üblichen Wirtsreaktion auf *Staphylococcus aureus* und zu keiner Verstärkung der myelosuppressiven Wirkung von Cyclophosphamid. Es ist nicht davon auszugehen, dass Idelalisib eine ausgeprägte immunsuppressive Aktivität hat.

Idelalisib induzierte entzündliche Veränderungen sowohl bei Ratten als auch bei Hunden. In Studien, die bis zu 4 Wochen dauerten, wurden bei Ratten und Hunden bei einer Exposition, die dem 7- bzw. 5-fachen der Exposition beim Menschen auf Grundlage der AUC entsprach, Lebernekrosen beobachtet. Erhöhungen der Transaminase-Werte im Serum korrelierten mit Lebernekrosen bei Hunden, wurden bei Ratten aber nicht beobachtet. In Studien, die 13 Wochen und länger dauerten, wurden bei Ratten oder Hunden keine Leberfunktionsstörungen oder chronische Erhöhung der Transaminase-Werte beobachtet.

Genotoxizität

Idelalisib induzierte keine Mutationen im Ames-Test zur mikrobiellen Mutagenese, wirkte nicht klastogen im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest mit Lymphozyten aus menschlichem peripherem Blut und zeigte keine Genotoxizität im *In-vivo*-Ratten-Mikronukleus-Test.

Kanzerogenes Potential

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Idelalisib durchgeführt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In einer embryo-fetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden eine erhöhte Häufigkeit von Abgängen nach der Implantation, Fehlbildungen (Fehlen der kaudalen Wirbel und in einigen Fällen auch der sakralen Wirbel), skelettale Anomalien und geringeres fetales Körpergewicht beobachtet. Fehlbildungen wurden bei Expositionen, die mindestens dem 12-fachen der Exposition beim Menschen auf Grundlage der AUC entsprachen, beobachtet. Auswirkungen auf die embryo-fetale Entwicklung bei einer zweiten Spezies wurden nicht untersucht.

Eine Degeneration der Samenkanälchen in den Hoden wurde in Studien, die 2 bis 13 Wochen dauerten, nach wiederholter Gabe bei Hunden und Ratten beobachtet, aber nicht in Studien, die 26 Wochen und länger dauerten. In einer Fertilitätsstudie an männlichen Ratten wurde ein vermindertes Gewicht der Nebenhoden und Hoden festgestellt. Es wurden jedoch keine unerwünschten Wirkungen auf Paarungs- oder Fertilitätsparameter und keine Störung oder Verlust der Spermatogenese festgestellt. Die Fertilität weiblicher Ratten wurde nicht beeinflusst.

Phototoxizität

Die Untersuchung des phototoxischen Potentials in der Mausembryo-Fibroblasten-Zelllinie BALB/c 3T3 ergab aufgrund der Zytotoxizität des *In-vitro*-Tests keine schlüssigen Ergebnisse für Idelalisib. Der Hauptmetabolit GS-563117 kann eine Phototoxizität verstärken, wenn die Zellen gleichzeitig UVA-Licht ausgesetzt werden. Es besteht das potentielle Risiko, dass Idelalisib mittels seines Hauptmetaboliten GS-563117 bei behandelten Patienten eine Photosensitivität verursachen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose (E463)
Croscarmellose-Natrium
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titandioxid (E171)
Talkum (E553B)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), verschlossen mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen, die 60 Filmtabletten und Polyester-Füllmaterial enthält.

Jeder Umkarton enthält 1 Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/938/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 8 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Der Antragsteller soll den endgültigen Studienbericht für die Phase 3-Verlängerungsstudie GS-US-312-0117 zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Idelalisib (GS-1101) in Kombination mit Rituximab bei vorbehandelter CLL einreichen. Es sollen Aktualisierungen zu PFS, OS und Dauer des Ansprechens von Patienten mit oder ohne 17p-Deletion/ <i>TP53</i> -Mutation und der Gesamtpopulation eingereicht werden.	31. Dezember 2017
Der Antragsteller soll den endgültigen Studienbericht für die Phase 2-Studie 101-09 zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Idelalisib bei Patienten mit indolentem B-Zell-NHL, die refraktär gegenüber Rituximab und alkylierenden Wirkstoffen sind, einreichen. Aktualisierungen der Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit einschließlich dem Gesamtüberleben sowie Aktualisierungen der Analysen von Patienten mit Lymphopenie zu Studienbeginn sollen eingereicht werden.	31. Dezember 2017
Der Antragsteller soll den endgültigen Studienbericht für die Verlängerungsstudie 101-99 einreichen.	30. September 2017

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ETIKETTIERUNG DES UMKARTONS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zydelig 100 mg Filmtabletten
Idelalisib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Idelalisib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange S (E110); weitere Angaben entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/938/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zydelig 100 mg

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETTIERUNG DER FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zydelig 100 mg Filmtabletten
Idelalisib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Idelalisib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange S (E110); weitere Angaben entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/938/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ETIKETTIERUNG DES UMKARTONS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zydelig 150 mg Filmtabletten
Idelalisib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Idelalisib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/938/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zydelig 150 mg

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETTIERUNG DER FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zydelig 150 mg Filmtabletten
Idelalisib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Idelalisib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/938/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Zydelig 100 mg Filmtabletten Idelalisib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zydelig und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zydelig beachten?
3. Wie ist Zydelig einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zydelig aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zydelig und wofür wird es angewendet?

Zydelig ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Idelalisib enthält. Seine Wirkungsweise besteht darin, die Wirkungen eines Enzyms zu blockieren, das an der Vermehrung und dem Überleben bestimmter weißer Blutkörperchen, sogenannter Lymphozyten, beteiligt ist. Da dieses Enzym in bestimmten bösartigen weißen Blutkörperchen überaktiviert ist, tötet Zydelig durch das Blockieren dieses Enzyms die Krebszellen ab und verringert deren Anzahl.

Zydelig kann zur Behandlung von zwei verschiedenen Krebserkrankungen eingesetzt werden:

Chronische lymphatische Leukämie

Chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist eine Krebserkrankung einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, der sogenannten B-Lymphozyten. Bei dieser Krankheit vermehren sich die Lymphozyten zu schnell und leben zu lange, so dass zu viele von ihnen im Blut zirkulieren.

Bei der CLL wird Zydelig in Kombination mit einem anderen Arzneimittel (Rituximab oder Ofatumumab) bei Patienten angewendet, die bestimmte Hochrisikofaktoren aufweisen oder bei denen die Krebserkrankung nach mindestens einer vorherigen Behandlung wieder aufgetreten ist.

Follikuläres Lymphom

Das *follikuläre Lymphom (FL)* ist eine Krebserkrankung einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, der sogenannten B-Lymphozyten. Beim follikulären Lymphom vermehren sich die B-Lymphozyten zu schnell und leben zu lange, so dass zu viele von ihnen in den Lymphknoten vorkommen. Beim FL wird Zydelig alleine angewendet bei Patienten, deren Krebserkrankung nicht auf zwei vorherige Krebsbehandlungen angesprochen hat.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zydelig beachten?

Zydelig darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Idelalisib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
→ **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn dies auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Zydelig einnehmen. Informieren Sie Ihren Arzt:

- wenn Sie Leberbeschwerden haben
- wenn Sie sonstige Erkrankungen oder Beschwerden haben (insbesondere eine Infektion oder Fieber).

Bei Patienten, die Zydelig einnehmen, sind schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen aufgetreten. Solange Sie Zydelig einnehmen, sollten Sie zusätzliche von Ihrem Arzt bereitgestellte Arzneimittel einnehmen, um eine bestimmte Art von Infektion zu vermeiden. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen für eine Infektion überwachen. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie während der Einnahme von Zydelig krank werden (insbesondere bei Fieber, Husten oder Atembeschwerden).

Vor und während der Behandlung mit Zydelig **wird Ihr Blut regelmäßig untersucht werden.**

Dadurch wird kontrolliert, ob Sie eine Infektion haben, Ihre Leber richtig funktioniert und Sie eine normale Anzahl an Blutzellen haben. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen, bevor die Behandlung mit der gleichen oder einer niedrigeren Dosis fortgesetzt wird. Ihr Arzt kann auch entscheiden, die Behandlung mit Zydelig dauerhaft zu beenden.

Zydelig kann schweren Durchfall verursachen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen erste Anzeichen von Durchfall auftreten.

Zydelig kann eine Lungenentzündung verursachen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt:

- wenn Sie zu husten beginnen oder sich ein schon bestehender Husten verschlimmert
- wenn Sie kurzatmig sind oder Atembeschwerden haben.

Es gibt Berichte über schwere Hauterkrankungen mit Blasenbildung bei einigen Patienten, die Zydelig gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln erhielten, die bekanntermaßen diese möglicherweise lebensbedrohlichen Erkrankungen verursachen. Die Blasenbildung kann auch die Schleimhäute von Mund, Genitalien und/oder Augen betreffen. Das Abschälen der Haut kann zu schweren Infektionen führen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt:

- wenn bei Ihnen eine Rötung und Blasenbildung der Haut auftritt.
- wenn bei Ihnen eine Schwellung und Blasenbildung der Schleimhäute von Mund, Genitalien und/oder Augen auftritt.

Bei Laboruntersuchungen kann sich in den ersten Wochen der Behandlung ein Anstieg der weißen Blutkörperchen („Lymphozyten“ genannt) in Ihrem Blut zeigen. Dies ist zu erwarten und kann einige Monate anhalten. Dies bedeutet in der Regel nicht, dass sich Ihr Blutkrebs verschlechtert. Ihr Arzt wird Ihr Blutbild vor oder während der Behandlung mit Zydelig kontrollieren, und in seltenen Fällen kann es erforderlich sein, dass Sie ein anderes Arzneimittel erhalten. Lassen Sie sich Ihre Laborwerte von Ihrem Arzt erklären.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht untersucht worden ist.

Einnahme von Zydelig zusammen mit anderen Arzneimitteln

Zydelig darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, es sei denn, Ihr Arzt hat Sie informiert, dass dies unbedenklich ist.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist äußerst wichtig, da die gleichzeitige Anwendung mehrerer Arzneimittel dazu führen kann, dass sie sich in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken oder abschwächen.

Die Einnahme von Zydelig mit bestimmten Arzneimitteln kann dazu führen, dass diese möglicherweise nicht mehr richtig wirken oder es zu einer Verschlimmerung von Nebenwirkungen kommt. Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- **Alfuzosin**, ein Arzneimittel zur Behandlung einer vergrößerten Vorsteherdrüse (*Prostata*)
- **Dabigatran, Warfarin**, Arzneimittel zur Blutverdünnung
- **Amiodaron, Bepridil, Disopyramid, Lidocain, Chinidin**, Arzneimittel zur Behandlung von Herzbeschwerden
- **Dihydroergotamin, Ergotamin**, Arzneimittel zur Behandlung von Migränekopfschmerzen
- **Cisaprid**, ein Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Magen- und Darmbeschwerden
- **Pimozid**, ein Arzneimittel zur Behandlung abnormer Gedanken und Gefühle
- **Midazolam, Triazolam** zum Einnehmen, zur Behandlung von Schlafstörungen und/oder Angstzuständen
- **Quetiapin**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Schizophrenie, bipolaren Störungen und schweren Depressionen
- **Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin**, Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzbeschwerden
- **Bosentan**, ein Arzneimittel zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie
- **Sildenafil, Tadalafil**, Arzneimittel zur Behandlung von Impotenz und pulmonaler Hypertonie, einer Lungenerkrankung, die das Atmen erschwert
- **Budesonid, Fluticason**, Arzneimittel zur Behandlung von Heuschnupfen und Asthma, und **Salmeterol**, zur Behandlung von Asthma
- **Rifabutin**, ein Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen einschließlich Tuberkulose
- **Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol**, Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen
- **Boceprevir, Telaprevir**, Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C
- **Carbamazepin, S-Mephenytoin, Phenytoin**, Arzneimittel zur Vorbeugung von Krampfanfällen
- **Rifampicin**, ein Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Tuberkulose und anderen Infektionen
- **Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)**, ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen
- **Alfentanil, Fentanyl, Methadon, Buprenorphin/Naloxon**, Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen
- **Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus**, Arzneimittel zur Unterdrückung der Reaktion des körpereigenen Immunsystems nach einer Transplantation
- **Colchicin**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Gicht
- **Trazodon**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen
- **Buspiron, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Zolpidem**, Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems
- **Dasatinib, Nilotinib, Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin**, Arzneimittel zur Behandlung von Krebs
- **Hormonelle Verhütungsmittel zum Einnehmen oder zur Implantation**, zur Verhütung einer Schwangerschaft
- **Clarithromycin, Telithromycin**, Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen
- **Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin**, Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels

Zydelig kann in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von CLL verschrieben werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilagen dieser anderen Arzneimittel lesen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche Fragen zu einem Ihrer Arzneimittel haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

- **Zydelig sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.** Es liegen keine Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Schwangeren vor.
- **Wenden Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode an,** um eine Schwangerschaft zu vermeiden, solange Sie mit Zydelig behandelt werden und noch 1 Monat lang nach der letzten Behandlung.
- **Zydelig kann dazu führen, dass die „Anti-Baby-Pille“ und implantierte hormonelle Verhütungsmittel schlechter wirken.** Sie müssen zusätzlich eine Barrieremethode wie z. B. Kondome oder eine „Spirale“ anwenden, solange Sie mit Zydelig behandelt werden und noch 1 Monat lang nach der letzten Behandlung.
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, falls Sie schwanger werden.**

Während der Einnahme von Zydelig sollen Sie nicht stillen. Falls Sie derzeit stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Behandlung beginnen. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff von Zydelig in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Zydelig Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Zydelig enthält Gelborange S (E110)

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine Allergie gegen Gelborange S (E110) haben. Zydelig enthält Gelborange S, das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

3. Wie ist Zydelig einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis ist die Einnahme von 150 mg zweimal täglich. Ihr Arzt kann diese Dosis jedoch auf 100 mg zweimal täglich herabsetzen, falls bei Ihnen bestimmte Nebenwirkungen auftreten.

Zydelig kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Schlucken Sie die Tablette im Ganzen. Sie dürfen die Tablette nicht zerkauen oder zerkleinern. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tabletten zu schlucken.

Wenn Sie eine größere Menge von Zydelig eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine höhere als die empfohlen Dosis Zydelig eingenommen haben, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko, dass Nebenwirkungen dieses Arzneimittels auftreten (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).

Holen Sie unverzüglich bei Ihrem Arzt oder der nächsten Notaufnahme Rat ein. Nehmen Sie die Flasche und diese Packungsbeilage mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zydelig vergessen haben

Achten Sie darauf keine Dosis von Zydelig auszulassen. Wenn Sie die Einnahme vergessen haben und dies innerhalb von 6 Stunden nach der gewohnten Zeit bemerken, nehmen Sie die vergessene Dosis sofort ein. Die folgende Dosis nehmen Sie dann zur gewohnten Zeit ein. Wenn Sie die Einnahme

vergessen haben und dies später als 6 Stunden nach der gewohnten Zeit bemerken, warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.

Brechen Sie die Einnahme von Zydelig nicht ab

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie entsprechend an.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.

BEENDEN Sie die Einnahme von Zydelig und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- Rötung und Blasenbildung der Haut
- Schwellung und Blasenbildung der Schleimhäute von Mund, Genitalien und/oder Augen

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufige Nebenwirkungen

(können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Durchfall/Entzündung des Dickdarms
- Hautausschlag
- Veränderungen der Anzahl an weißen Blutkörperchen
- Infektionen
- Fieber

Blutuntersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- Erhöhte Blutwerte von Leberenzymen

Häufige Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Lungenentzündung
- Leberschaden

Blutuntersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- Erhöhte Blutfettwerte

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zydelig aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zydelig enthält

- **Der Wirkstoff ist** Idelalisib. Jede Filmtablette enthält 100 mg Idelalisib.
- **Die sonstigen Bestandteile sind:**
Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose, Hyprolose (E463), Croscarmellose-Natrium, Carboxymethylstärke-Natrium, Magnesiumstearat.

Filmüberzug:
Poly(vinylalkohol) (E1203), Macrogol 3350 (E1521), Titandioxid (E171), Talkum (E553B), Gelborange S (E110).

Wie Zydelig aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind orangefarbene, ovale Tabletten. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ und auf der anderen Seite „100“ eingeprägt.

Die folgende Packungsgröße ist erhältlich: Umkarton mit 1 Kunststoffflasche mit 60 Filmtabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

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

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

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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 International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Zydelig 150 mg Filmtabletten Idelalisib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zydelig und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zydelig beachten?
3. Wie ist Zydelig einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zydelig aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zydelig und wofür wird es angewendet?

Zydelig ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Idelalisib enthält. Seine Wirkungsweise besteht darin, die Wirkungen eines Enzyms zu blockieren, das an der Vermehrung und dem Überleben bestimmter weißer Blutkörperchen, sogenannter Lymphozyten, beteiligt ist. Da dieses Enzym in bestimmten bösartigen weißen Blutkörperchen überaktiviert ist, tötet Zydelig durch das Blockieren dieses Enzyms die Krebszellen ab und verringert deren Anzahl.

Zydelig kann zur Behandlung von zwei verschiedenen Krebserkrankungen eingesetzt werden:

Chronische lymphatische Leukämie

Chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist eine Krebserkrankung einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, der sogenannten B-Lymphozyten. Bei dieser Krankheit vermehren sich die Lymphozyten zu schnell und leben zu lange, so dass zu viele von ihnen im Blut zirkulieren.

Bei der CLL wird Zydelig in Kombination mit einem anderen Arzneimittel (Rituximab oder Ofatumumab) bei Patienten angewendet, die bestimmte Hochrisikofaktoren aufweisen oder bei denen die Krebserkrankung nach mindestens einer vorherigen Behandlung wieder aufgetreten ist.

Follikuläres Lymphom

Das *follikuläre Lymphom (FL)* ist eine Krebserkrankung einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen, der sogenannten B-Lymphozyten. Beim follikulären Lymphom vermehren sich die B-Lymphozyten zu schnell und leben zu lange, so dass zu viele von ihnen in den Lymphknoten vorkommen. Beim FL wird Zydelig alleine angewendet bei Patienten, deren Krebserkrankung nicht auf zwei vorherige Krebsbehandlungen angesprochen hat.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zydelig beachten?

Zydelig darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Idelalisib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
→ **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn dies auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Zydelig einnehmen. Informieren Sie Ihren Arzt:

- wenn Sie Leberbeschwerden haben
- wenn Sie sonstige Erkrankungen oder Beschwerden haben (insbesondere eine Infektion oder Fieber).

Bei Patienten, die Zydelig einnehmen, sind schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen aufgetreten. Solange Sie Zydelig einnehmen, sollten Sie zusätzliche von Ihrem Arzt bereitgestellte Arzneimittel einnehmen, um eine bestimmte Art von Infektion zu vermeiden. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen für eine Infektion überwachen. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie während der Einnahme von Zydelig krank werden (insbesondere bei Fieber, Husten oder Atembeschwerden).

Vor und während der Behandlung mit Zydelig **wird Ihr Blut regelmäßig untersucht werden.**

Dadurch wird kontrolliert, ob Sie eine Infektion haben, Ihre Leber richtig funktioniert und Sie eine normale Anzahl an Blutzellen haben. Ihr Arzt wird gegebenenfalls entscheiden, die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen, bevor die Behandlung mit der gleichen oder einer niedrigeren Dosis fortgesetzt wird. Ihr Arzt kann auch entscheiden, die Behandlung mit Zydelig dauerhaft zu beenden.

Zydelig kann schweren Durchfall verursachen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen erste Anzeichen von Durchfall auftreten.

Zydelig kann eine Lungenentzündung verursachen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt:

- wenn Sie zu husten beginnen oder sich ein schon bestehender Husten verschlimmert
- wenn Sie kurzatmig sind oder Atembeschwerden haben.

Es gibt Berichte über schwere Hauterkrankungen mit Blasenbildung bei einigen Patienten, die Zydelig gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln erhielten, die bekanntermaßen diese möglicherweise lebensbedrohlichen Erkrankungen verursachen. Die Blasenbildung kann auch die Schleimhäute von Mund, Genitalien und/oder Augen betreffen. Das Abschälen der Haut kann zu schweren Infektionen führen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt:

- wenn bei Ihnen eine Rötung und Blasenbildung der Haut auftritt.
- wenn bei Ihnen eine Schwellung und Blasenbildung der Schleimhäute von Mund, Genitalien und/oder Augen auftritt.

Bei Laboruntersuchungen kann sich in den ersten Wochen der Behandlung ein Anstieg der weißen Blutkörperchen („Lymphozyten“ genannt) in Ihrem Blut zeigen. Dies ist zu erwarten und kann einige Monate anhalten. Dies bedeutet in der Regel nicht, dass sich Ihr Blutkrebs verschlechtert. Ihr Arzt wird Ihr Blutbild vor oder während der Behandlung mit Zydelig kontrollieren, und in seltenen Fällen kann es erforderlich sein, dass Sie ein anderes Arzneimittel erhalten. Lassen Sie sich Ihre Laborwerte von Ihrem Arzt erklären.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht untersucht worden ist.

Einnahme von Zydelig zusammen mit anderen Arzneimitteln

Zydelig darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, es sei denn, Ihr Arzt hat Sie informiert, dass dies unbedenklich ist.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist äußerst wichtig, da die gleichzeitige Anwendung mehrerer Arzneimittel dazu führen kann, dass sie sich in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken oder abschwächen.

Die Einnahme von Zydelig mit bestimmten Arzneimitteln kann dazu führen, dass diese möglicherweise nicht mehr richtig wirken oder es zu einer Verschlimmerung von Nebenwirkungen kommt. Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- **Alfuzosin**, ein Arzneimittel zur Behandlung einer vergrößerten Vorsteherdrüse (*Prostata*)
- **Dabigatran, Warfarin**, Arzneimittel zur Blutverdünnung
- **Amiodaron, Bepridil, Disopyramid, Lidocain, Chinidin**, Arzneimittel zur Behandlung von Herzbeschwerden
- **Dihydroergotamin, Ergotamin**, Arzneimittel zur Behandlung von Migränekopfschmerzen
- **Cisaprid**, ein Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Magen- und Darmbeschwerden
- **Pimozid**, ein Arzneimittel zur Behandlung abnormer Gedanken und Gefühle
- **Midazolam, Triazolam** zum Einnehmen, zur Behandlung von Schlafstörungen und/oder Angstzuständen
- **Quetiapin**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Schizophrenie, bipolaren Störungen und schweren Depressionen
- **Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin**, Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzbeschwerden
- **Bosentan**, ein Arzneimittel zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie
- **Sildenafil, Tadalafil**, Arzneimittel zur Behandlung von Impotenz und pulmonaler Hypertonie, einer Lungenerkrankung, die das Atmen erschwert
- **Budesonid, Fluticason**, Arzneimittel zur Behandlung von Heuschnupfen und Asthma, und **Salmeterol**, zur Behandlung von Asthma
- **Rifabutin**, ein Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen einschließlich Tuberkulose
- **Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol**, Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen
- **Boceprevir, Telaprevir**, Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C
- **Carbamazepin, S-Mephenytoin, Phenytoin**, Arzneimittel zur Vorbeugung von Krampfanfällen
- **Rifampicin**, ein Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Tuberkulose und anderen Infektionen
- **Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)**, ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen
- **Alfentanil, Fentanyl, Methadon, Buprenorphin/Naloxon**, Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen
- **Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus**, Arzneimittel zur Unterdrückung der Reaktion des körpereigenen Immunsystems nach einer Transplantation
- **Colchicin**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Gicht
- **Trazodon**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen
- **Buspiron, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Zolpidem**, Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems
- **Dasatinib, Nilotinib, Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin**, Arzneimittel zur Behandlung von Krebs
- **Hormonelle Verhütungsmittel zum Einnehmen oder zur Implantation**, zur Verhütung einer Schwangerschaft
- **Clarithromycin, Telithromycin**, Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen
- **Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin**, Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels

Zydelig kann in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von CLL verschrieben werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilagen dieser anderen Arzneimittel lesen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche Fragen zu einem Ihrer Arzneimittel haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

- **Zydelig sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.** Es liegen keine Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Schwangeren vor.
- **Wenden Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode an,** um eine Schwangerschaft zu vermeiden, solange Sie mit Zydelig behandelt werden und noch 1 Monat lang nach der letzten Behandlung.
- **Zydelig kann dazu führen, dass die „Anti-Baby-Pille“ und implantierte hormonelle Verhütungsmittel schlechter wirken.** Sie müssen zusätzlich eine Barrieremethode wie z. B. Kondome oder eine „Spirale“ anwenden, solange Sie mit Zydelig behandelt werden und noch 1 Monat lang nach der letzten Behandlung.
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, falls Sie schwanger werden.**

Während der Einnahme von Zydelig sollen Sie nicht stillen. Falls Sie derzeit stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Behandlung beginnen. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff von Zydelig in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Zydelig Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

3. Wie ist Zydelig einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis ist die Einnahme von 150 mg zweimal täglich. Ihr Arzt kann diese Dosis jedoch auf 100 mg zweimal täglich herabsetzen, falls bei Ihnen bestimmte Nebenwirkungen auftreten.

Zydelig kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Schlucken Sie die Tablette im Ganzen. Sie dürfen die Tablette nicht zerkauen oder zerkleinern. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tabletten zu schlucken.

Wenn Sie eine größere Menge von Zydelig eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine höhere als die empfohlen Dosis Zydelig eingenommen haben, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko, dass Nebenwirkungen dieses Arzneimittels auftreten (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).

Holen Sie unverzüglich bei Ihrem Arzt oder der nächsten Notaufnahme Rat ein. Nehmen Sie die Flasche und diese Packungsbeilage mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zydelig vergessen haben

Achten Sie darauf keine Dosis von Zydelig auszulassen. Wenn Sie die Einnahme vergessen haben und dies innerhalb von 6 Stunden nach der gewohnten Zeit bemerken, nehmen Sie die vergessene Dosis sofort ein. Die folgende Dosis nehmen Sie dann zur gewohnten Zeit ein. Wenn Sie die Einnahme vergessen haben und dies später als 6 Stunden nach der gewohnten Zeit bemerken, warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.

Brechen Sie die Einnahme von Zydelig nicht ab

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie entsprechend an.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.

BEENDEN Sie die Einnahme von Zydelig und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- Rötung und Blasenbildung der Haut
- Schwellung und Blasenbildung der Schleimhäute von Mund, Genitalien und/oder Augen

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufige Nebenwirkungen

(können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Durchfall/Entzündung des Dickdarms
- Hautausschlag
- Veränderungen der Anzahl an weißen Blutkörperchen
- Infektionen
- Fieber

Blutuntersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- Erhöhte Blutwerte von Leberenzymen

Häufige Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Lungenentzündung
- Leberschaden

Blutuntersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- Erhöhte Blutfettwerte

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zydelig aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zydelig enthält

- **Der Wirkstoff ist** Idelalisib. Jede Filmtablette enthält 150 mg Idelalisib.
- **Die sonstigen Bestandteile sind:**
Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose, Hyprolose (E463), Croscarmellose-Natrium, Carboxymethylstärke-Natrium, Magnesiumstearat.

Filmüberzug:
Poly(vinylalkohol) (E1203), Macrogol 3350 (E1521), Titandioxid (E171), Talkum (E553B), Eisen(III)-oxid (E172).

Wie Zydelig aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind rosafarbene, ovale Tabletten. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ und auf der anderen Seite „150“ eingepreßt.

Die folgende Packungsgröße ist erhältlich: Umkarton mit 1 Kunststoffflasche mit 60 Filmtabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

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

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

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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 International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Anhang IV

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Idelalisib zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte einen kumulativen Bericht von Fällen von hepatozellulärer Schädigung vor. Von insgesamt 159 Fällen erfüllten 14 Fälle die Einschlusskriterien für die endgültige Analyse, d.h. sie beinhalteten klinische und diagnostische Befunde, die im Einklang mit einer hepatozellulären Schädigung waren, die noch nicht im Company Core Data Sheet (CCDS) beschrieben wurde, einen plausiblen Zusammenhang mit Idelalisib, und erfüllten die Falldefinition für den Beurteilungsbericht des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Gemäß dem PRAC-Beurteilungsbericht der 14 Fälle wurde festgestellt, dass 7 Fälle einen Zusammenhang von Idelalisib und dem beschriebenen hepatischen Ereignis unterstützten. Zu den bei diesen Fällen beschriebenen Ereignissen zählten Leberversagen (3), Hepatitis (1), hepatozelluläre Schädigung (1) und Hepatotoxizität (3). Ein Fall beinhaltete eine positive Rechallenge, ein Fall eine positive Dechallenge, ein Fall eine negative Rechallenge bei niedrigerer Dosierung. Insgesamt basierte die Schlussfolgerung bezüglich einer Rolle von Idelalisib bei den beschriebenen Ereignissen auf einer kompatiblen Zeit bis zum Auftreten, dem Ausschluss anderer Ätiologien, z.B. Virusinfektion oder Alkoholmissbrauch, und einer weiteren Verbesserung des unerwünschten Ereignisses durch Steroidbehandlung bei einem der 7 Fälle. Ferner, wenn die Patienten gleichzeitig mit hepatotoxischer Begleitmedikation behandelt wurden, wurden diese Arzneimittel erheblich früher initiiert als Idelalisib.

Gemäß den Studiendaten von CLL-Patienten, die Idelalisib als Erstlinientherapie erhielten, beobachteten Lampson et al. eine höhere Rate an Hepatotoxizität bei überwiegend jüngeren Patienten. Der Mutationsstatus der variablen Domäne der schweren Kette der Immunglobuline (IGHV; *immunoglobulin heavy chain variable*) wurde als zweiter Risikofaktor für eine Transaminitis von \geq Grad 3 festgestellt. Die Autoren schlugen vor, dass Idelalisib eine Autoimmun-Hepatotoxizität durch Reduzierung der Anzahl der regulatorischen T-Zellen (TREGs) und nachfolgenden Auswirkungen auf das Immunsystem auslösen kann. Diese Hypothese wird durch eine Reihe von präklinischen und klinischen Befunden unterstützt und liefert eine mögliche Erklärung für die Ätiologie der Fälle, die einen Zusammenhang zwischen Idelalisib und Hepatotoxizität im Beurteilungsbericht des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen unterstützen, wo genügend Informationen zu Leberenzymtests verfügbar waren.

Unter den im Bericht enthaltenen 14 Fällen lagen nur in einem Fall Biopsiedaten vor; daraus konnten keine Schlussfolgerungen hinsichtlich eines möglichen Mechanismus gezogen werden, der zu dem unerwünschten Ereignis führte. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bestätigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen jüngerem Alter und einer Transaminitis von \geq Grad 3, wie er von Lampson et al. festgestellt wurde. Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten zum IGHV-Mutationsstatus waren nicht ausreichend, um aussagekräftige Informationen zu liefern. Insgesamt wurden die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Verfügung gestellten Daten als unterstützend für einen Zusammenhang zwischen Idelalisib und Hepatotoxizität angesehen.

Nach einer kumulativen Überprüfung von Lymphozytose-Fällen wird die Aktualisierung von Abschnitt 4.8 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zugesichert. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen kam zu dem Ergebnis, dass es aufgrund der pharmakodynamischen Wirkung, die auch bei anderen Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs mit Auswirkungen auf das durch den B-Zell-Rezeptor vermittelte Lymphozyten-Trafficking einen wahrscheinlichen Mechanismus darstellt, einen kausalen Zusammenhang zwischen Zydelig und

Lymphozytose gibt.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Idelalisib der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Idelalisib enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.