BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zydelig 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg idelalisib.

Hjälpämne(n) med känd effekt: Varje tablett innehåller 0,1 mg para-orange (E110) (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.
Orange, oval, filmdragerad tablett med måtten 9,7 mm x 6,0 mm, präglad med ”GSI” på den ena sidan och med ”100” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zydelig är i kombination med en monoklonal antikropp mot CD20 (rituximab eller ofatumumab) avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL):

- som har fått minst en tidigare behandling (se avsnitt 4.4) eller
- vid första linjens behandling vid 17p-deletion eller *TP53*-mutation då inga andra lämpliga behandlingar är tillgängliga (se avsnitt 4.4).

Zydelig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med follikulärt lymfom (FL) som är refraktärt mot två tidigare behandlingslinjer (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Zydelig ska genomföras av en läkare som har erfarenhet av cancerterapier.

Dosering
Rekommenderad dos av Zydelig är 150 mg oralt, två gånger dagligen. Behandlingen ska fortsätta till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Om patienten missar en dos av Zydelig med mindre än 6 timmar från den tidpunkt då den vanligen tas, ska patienten ta den missade dosen snarast möjligt och sedan följa det vanliga doseringsschemat. Om en patient missar en dos med mer än 6 timmar, ska patienten hoppa över den missade dosen och sedan bara följa det vanliga doseringsschemat.

Dosändring
Förhöjda levertransaminaser
Behandling med Zydelig måste sättas ut i händelse av aminotransferasförhöjning av grad 3 eller 4 (alaninaminotransferas [ALAT]/aspartataminotransferas [ASAT] > 5 x övre normalgränsen [*upper*

limit of normal, ULN]). När värdena har återgått till grad 1 eller lägre (ALAT/ASAT ≤ 3 x ULN) kan behandlingen återupptas med 100 mg två gånger dagligen.

Om händelsen inte återkommer, kan dosen ökas till 150 mg två gånger dagligen efter behandlande läkares beslut.

Om händelsen återkommer, måste behandlingen med Zydelig sättas ut till dess att värdena har återgått till grad 1 eller lägre, varefter läkaren kan överväga att återinsätta behandlingen med 100 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Diarré/kolit
Behandling med Zydelig måste sättas ut i händelse av diarré/kolit av grad 3 eller 4. När diarrén/koliten har återgått till grad 1 eller lägre, kan behandlingen återupptas med 100 mg två gånger dagligen. Om diarrén/koliten inte återkommer kan dosen ökas till 150 mg två gånger dagligen efter behandlande läkares beslut (se avsnitt 4.8).

Pneumonit
Behandling med Zydelig måste sättas ut i händelse av misstänkt pneumonit. När pneumoniten har avklingat och om en ny behandling är lämplig, kan återupptagande av behandling med 100 mg två gånger dagligen övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Hudutslag
Behandling med Zydelig måste sättas ut vid hudutslag av grad 3 eller 4. När hudutslaget har återgått till grad 1 eller lägre, kan behandlingen återupptas med 100 mg två gånger dagligen. Om hudutslaget inte återkommer, kan dosen ökas till 150 mg två gånger dagligen efter behandlande läkares beslut (se avsnitt 4.8).

Neutropeni
Uppehåll i behandlingen med Zydelig bör göras för patienten om absolut neutrofilantal (ANC) understiger 500 per mm^3. ANC ska kontrolleras minst en gång i veckan tills ANC är ≥ 500 per mm^3 då behandling kan återupptas med 100 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.4).

ANC 1 000 till < 1 500/mm^3	**ANC 500 till < 1 000/mm^3**	**ANC < 500/mm^3**
Fortsätt med dosering av Zydelig.	Fortsätt med dosering av Zydelig. Kontrollera ANC minst en gång i veckan.	Avbryt dosering av Zydelig. Kontrollera ANC minst en gång i veckan tills ANC ≥ 500/mm^3, därefter kan dosering av Zydelig återupptas med 100 mg två gånger dagligen.

<u>*Särskilda patientpopulationer*</u>
Äldre
Ingen specifik dosjustering krävs för äldre patienter (i åldern ≥ 65 år) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering krävs vid behandlingsstart med Zydelig hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion, men en ökad övervakning av biverkningar rekommenderas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Data är otillräckliga för att rekommendera dosering till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Således rekommenderas försiktighet vid administrering av Zydelig till denna population och en ökad övervakning av biverkningar rekommenderas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Zydelig för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
Zydelig är avsett för oral användning. Patienterna ska instrueras att svälja tabletten hel. Den filmdragerade tabletten ska inte tuggas eller krossas. Den filmdragerade tabletten kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga infektioner
Behandling med Zydelig ska inte initieras hos patienter med något tecken på pågående systemisk infektion orsakad av bakterier, svamp eller virus.

Allvarliga och dödliga infektioner har förekommit med idelalisib, inklusive opportunistiska infektioner såsom *Pneumocystis jirovecii*-orsakad pneumoni (PJP) och cytomegalovirus (CMV). Profylax mot PJP ska därför ges till alla patienter under hela behandlingen med idelalisib och under en period på 2 till 6 månader efter behandlingsavbrott. Varaktighet av profylax efter behandling ska baseras på klinisk bedömning i vilken patientens riskfaktorer som t.ex. samtidig kortikosteroidbehandling och långvarig neutropeni kan tas med i beräkning (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska kontrolleras för respiratoriska tecken och symtom under hela behandlingen. Patienterna ska uppmanas att rapportera nya respiratoriska symtom utan dröjsmål.

Regelbunden klinisk och laboratoriemässig övervakning för CMV-infektion rekommenderas till patienter med positiv CMV-serologi vid början av behandling med idelalisib eller med andra tecken på en tidigare CMV-infektion. Patienter med CMV-viremi utan associerade kliniska tecken på CMV-infektion ska övervakas noga. Hos patienter med tecken på CMV-viremi och kliniska tecken på CMV-infektion ska avbrott i behandling med idelalisib övervägas tills infektionen har gått tillbaka. Om fördelarna med att återuppta behandlingen bedöms överväga riskerna ska förebyggande CMV-behandling övervägas.

Neutropeni
Behandlingsrelaterad neutropeni av grad 3 eller 4, inklusive febril neutropeni, har förekommit hos patienter behandlade med idelalisib. Blodkroppsantal ska kontrolleras hos alla patienter minst varannan vecka under de första 6 behandlingsmånaderna med idelalisib och minst en gång i veckan hos patienter om ANC ligger under 1 000 per mm^3 (se avsnitt 4.2).

Förhöjda transaminaser
Förhöjningar av ALAT och ASAT av grad 3 och 4 (> 5 x ULN) har observerats i kliniska studier av idelalisib. Dessa laboratoriefynd observerades vanligen inom de första 12 behandlingsveckorna, var i allmänhet asymtomatiska och reversibla vid doseringsavbrott. De flesta patienter återupptog behandlingen vid en lägre dos utan återfall (se avsnitt 4.2). ALAT, ASAT och totalt bilirubin måste kontrolleras hos alla patienter varannan vecka under de första 3 behandlingsmånaderna och därefter på klinisk indikation. Om förhöjningar av ALAT och/eller ASAT av grad 2 eller högre observeras, måste patienten kontrolleras varje vecka till dess att värdena återgår till grad 1 eller lägre.

Diarré/kolit
Fall av allvarlig läkemedelsrelaterad kolit förekom relativt sent (månader) efter behandlingsstart, ibland med snabb försämring, men avklingade inom några veckor vid doseringsavbrott och insättande av symtomatisk behandling (t.ex. antiinflammatoriska läkemedel såsom enteroberedningar av budesonid).

Det finns mycket begränsad erfarenhet av behandling av patienter med en anamnes på inflammatorisk tarmsjukdom.

Pneumonit
Fall av pneumonit har rapporterats i kliniska studier med idelalisib. Patienter med allvarliga lunghändelser som inte svarar på konventionell antimikrobiell behandling ska bedömas avseende läkemedelsinducerad pneumonit. Vid misstanke om penumonit bör behandling med idelalisib avbrytas och patienten behandlas i enlighet därmed. Behandlingen måste sättas ut vid måttlig eller allvarlig symtomatisk pneumonit.

Stevens-Johnsons syndrom
Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) med dödlig utgång har rapporterats när idelalisib administrerades samtidigt med andra läkemedel som förknippas med dessa syndrom. Vid misstanke om SJS eller TEN bör behandling med idelalisib omedelbart avbrytas och patienten behandlas med avseende på det.

CYP3A-inducerare
Idelalisibexponeringen kan minska vid samtidig administrering av CYP3A-inducerare som rifampicin, fenytoin, johannesört (*Hypericum perforatum*) eller karbamazepin. Eftersom sänkt plasmakoncentration av idelalisib kan leda till minskad effekt, bör samtidig administrering av Zydelig och måttliga eller starka CYP3A-inducerare undvikas (se avsnitt 4.5).

CYP3A-substrat
Den primära metaboliten av idelalisib, GS-563117, är en stark CYP3A4-hämmare. Idelalisib har således potential att interagera med läkemedel som metaboliseras av CYP3A, vilket kan leda till ökade serumkoncentrationer av det andra läkemedlet (se avsnitt 4.5). När idelalisib administreras samtidigt med andra läkemedel, ska produktresumén för det andra läkemedlet läsas för rekommendationer om samtidig administrering med CYP3A4-hämmare. Samtidig behandling med CYP3A-substrat med allvarliga och/eller livshotande biverkningar (t.ex. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihydroergotamin, quetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam) bör undvikas och alternativa läkemedel som är mindre känsliga för CYP3A4-hämning om möjligt användas.

Nedsatt leverfunktion
Ökad övervakning av biverkningar rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion eftersom exponering förväntas öka hos den här populationen, framför allt hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Inga patienter med gravt nedsatt leverfunktion ingick i kliniska studier av idelalisib. Försiktighet rekommenderas vid administrering av Zydelig till denna population.

Kronisk hepatit
Idelalisib har inte studerats på patienter med kronisk aktiv hepatit, däribland viral hepatit. Försiktighet ska iakttas vid administrering av Zydelig till patienter med aktiv hepatit.

Fertila kvinnor
Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med idelalisib och under 1 månad efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6). Kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska även använda en barriärmetod som ett andra preventivmedel eftersom det i nuläget är okänt om idelalisib kan reducera effekten av hormonella preventivmedel.

Hjälpämnen
Zydelig innehåller azofärgämnet para-orange (E110), som kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Idelalisib metaboliseras huvudsakligen via aldehydoxidas och i mindre grad via CYP3A och glukuronidering (UGT1A4). Dess primära metabolit är GS-563117, som inte är farmakologiskt aktiv. Idelalisib och GS-563117 är substrat för P-gp och BCRP.

Andra läkemedels effekt på idelalisibs farmakokinetik

CYP3A-inducerare
En klinisk läkemedelsinteraktionsstudie fann att samtidig administrering av en enkeldos om 150 mg idelalisib och rifampicin (en stark CYP3A-inducerare) resulterade i att AUC_{inf} för idelalisib minskade med ~75 %. Samtidig administrering av Zydelig och måttliga eller starka CYP3A-inducerare som rifampicin, fenytoin, johannesört och karbamazepin ska undvikas eftersom detta kan leda till minskad effekt (se avsnitt 4.4).

CYP3A-/P-gp-hämmare
En klinisk läkemedelsinteraktionsstudie fann att samtidig administrering av en enkeldos om 400 mg idelalisib och 400 mg ketokonazol en gång dagligen (en stark CYP3A-, P-gp- och BCRP-hämmare) resulterade i att C_{max} för idelalisib ökade med 26 % medan AUC_{inf} ökade med 79 %. Ingen initial dosjustering av idelalisib anses vara nödvändig vid administrering med CYP3A-/P-gp-hämmare men en ökad övervakning av biverkningar rekommenderas.

Idelalisibs effekt på andra läkemedels farmakokinetik

CYP3A-substrat
Den primära metaboliten av idelalisib, GS-563117, är en stark CYP3A-hämmare. En klinisk läkemedelsinteraktionsstudie fann att samtidig administrering av idelalisib och midazolam (ett känsligt CYP3A-substrat) resulterade i att C_{max} för midalozam ökade med ~140 % medan AUC_{inf} ökade med ~440 % på grund av GS-563117:s hämning av CYP3A. Samtidig administrering av idelalisib och CYP3A-substrat kan öka deras systemiska exponering och öka eller förlänga deras terapeutiska aktivitet och biverkningar. *In vitro* var CYP3A4-hämningen irreversibel, och återgång till normal enzymaktivitet förväntas således ta flera dagar efter att administreringen av idelalisib har avbrutits.

Eventuella interaktioner mellan idelalisib och samtidigt administrerade läkemedel som är CYP3A-substrat anges i tabell 1 (ökning indikeras som ”↑”). Denna lista är inte fullständig och är endast avsedd som vägledning. I allmänhet ska produktresumén för det andra läkemedlet läsas för rekommendationer avseende samtidig administrering med CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.4).

Tabell 1: Interaktioner mellan idelalisib och andra läkemedel som är CYP3A-substrat

Läkemedel	**Idelalisibs förväntade effekt på läkemedelsnivån**	**Klinisk rekommendation vid samtidig administrering med idelalisib**
ALFA-1-ADRENORECEPTORANTAGONISTER		
Alfuzosin	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bör inte administreras samtidigt med alfuzosin.
ANALGETIKA		
Fentanyl, alfentanil, metadon, buprenorfin/naloxon	↑ serumkoncentrationer	Noggrann övervakning av biverkningar (t.ex. andningsdepression, sedering) rekommenderas.
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron, kinidin	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bör inte administreras samtidigt med amiodaron eller kinidin.
Bepridil, disopyramid, lidokain	↑ serumkoncentrationer	Klinisk övervakning rekommenderas.
CANCERLÄKEMEDEL		
Tyrosinkinashämmare, t.ex. dasatinib och nilotinib samt vinkristin och vinblastin	↑ serumkoncentrationer	Noggrann övervakning av toleransen för dessa cancerläkemedel rekommenderas.

Läkemedel	Idelalisibs förväntade effekt på läkemedelsnivån	Klinisk rekommendation vid samtidig administrering med idelalisib
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	↑ serumkoncentrationer	INR (*international normalised ratio*) bör övervakas vid samtidig administrering och efter avslutad behandling med idelalisib.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin	↑ serumkoncentrationer	Läkemedelsnivåer av antiepileptika ska övervakas.
ANTIDEPRESSIVA		
Trazodon	↑ serumkoncentrationer	Noggrann dostitrering av antidepressiva och övervakning av antidepressivt svar rekommenderas.
LÄKEMEDEL MOT GIKT		
Kolchicin	↑ serumkoncentrationer	Dosreduktioner av kolchicin kan krävas. Idelalisib bör inte administreras samtidigt med kolchicin till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.
ANTIHYPERTENSIVA		
Amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nikardipin	↑ serumkoncentrationer	Klinisk övervakning av terapeutisk effekt och biverkningar rekommenderas.
ANTIINFEKTIVA MEDEL		
Antimykotika		
Ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	↑ serumkoncentrationer	Klinisk övervakning rekommenderas.
Antimykobakteriella medel		
Rifabutin	↑ serumkoncentrationer	Ökad övervakning av biverkningar som förknippas med rifabutin, t.ex. neutropeni och uveit, rekommenderas.
HCV-proteashämmare		
Boceprevir, telaprevir	↑ serumkoncentrationer	Klinisk övervakning rekommenderas.
Makrolidantibiotika		
Klaritromycin, telitromycin	↑ serumkoncentrationer	Ingen dosjustering av klaritromycin krävs för patienter med normal njurfunktion eller lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] 60-90 ml/min). Klinisk övervakning rekommenderas för patienter med CrCl < 90 ml/min. För patienter med CrCl < 60 ml/min, bör alternativa antibakteriella medel övervägas. Klinisk övervakning rekommenderas för telitromycin.

Läkemedel	Idelalisibs förväntade effekt på läkemedelsnivån	Klinisk rekommendation vid samtidig administrering med idelalisib
ANTIPSYKOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Quetiapin, pimozid	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bör inte administreras samtidigt med quetiapin eller pimozid. Alternativa läkemedel, som t.ex. olanzapin, kan övervägas.
ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	↑ serumkoncentrationer	Försiktighet bör iakttas och patienterna övervakas noggrant för toxicitet som förknippas med bosentan.
ERGOTALKALOIDER		
Ergotamin, dihydroergotamin	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bör inte administreras samtidigt med ergotamin eller dihydroergotamin.
PREPARAT SOM STIMULERAR GASTROINTESTINAL MOTILITET		
Cisaprid	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bör inte administreras samtidigt med cisaprid.
GLUKOKORTIKOIDER		
Inhalerade/nasala kortikosteroider: Budesonid, flutikason Oral budesonid	 ↑ serumkoncentrationer ↑ serumkoncentrationer	 Klinisk övervakning rekommenderas. Klinisk övervakning rekommenderas för ökade tecken/symtom på effekter av kortikosteroider.
HMG CoA-REDUKTASHÄMMARE		
Lovastatin, simvastatin Atorvastatin	↑ serumkoncentrationer ↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bör inte administreras samtidigt med lovastatin eller simvastatin. Klinisk övervakning rekommenderas och en lägre startdos av atorvastatin kan övervägas. Alternativt kan byte till pravastatin, rosuvastatin eller pitavastatin övervägas.
IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
Ciklosporin, sirolimus, takrolimus	↑ serumkoncentrationer	Terapeutisk övervakning rekommenderas.
INHALERAD BETAAGONIST		
Salmeterol	↑ serumkoncentrationer	Samtidig administrering av salmeterol och idelalisib rekommenderas inte. Kombinationen kan leda till en ökad risk för kardiovaskulära biverkningar som förknippas med salmeterol, t.ex. QT-förlängning, palpitationer och sinustakykardi.

Läkemedel	Idelalisibs förväntade effekt på läkemedelsnivån	Klinisk rekommendation vid samtidig administrering med idelalisib
FOSFODIESTERASHÄMMARE		
Sildenafil	↑ serumkoncentrationer	Vid pulmonell arteriell hypertension: Idelalisib bör inte administreras samtidigt med sildenafil.
Tadalafil	↑ serumkoncentrationer	Försiktighet bör iakttas inklusive övervägande av dosreduktion vid samtidig administrering av tadalafil och idelalisib.
Sildenafil, tadalafil	↑ serumkoncentrationer	Vid erektil dysfunktion: Särskild försiktighet måste iakttas och dosreduktion kan övervägas vid förskrivning av sildenafil eller tadalafil och idelalisib med ökad övervakning av biverkningar.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (oralt), triazolam	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bör inte administreras samtidigt med midazolam (oralt) eller triazolam.
Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ serumkoncentrationer	Övervakning av koncentrationer av sedativa/hypnotika rekommenderas och dosreduktion kan övervägas.

CYP2C8-substrat
In vitro både hämmade och inducerade idelalisib CYP2C8, men det är inte känt om detta kan omvandlas till en *in vivo*-effekt för CYP2C8-substrat. Försiktighet rekommenderas om Zydelig används tillsammans med läkemedel med smalt terapeutiskt index som är substrat för CYP2C8 (paklitaxel).

Substrat för inducerbara enzymer (t.ex. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 och UGT)
In vitro var idelalisib en inducerare av flera enzymer, och en risk för minskad exponering och därmed minskad effekt av substrat för inducerbara enzymer som CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 och UGT kan inte uteslutas. Försiktighet rekommenderas om Zydelig används tillsammans med läkemedel med smalt terapeutiskt index som är substrat för dessa enzymer (warfarin, fenytoin, S-mefenytoin).

BCRP, OATP1B1, OATP1B3 och P-gp-substrat
Samtidig administrering av flera doser av idelalisib 150 mg två gånger dagligen till friska frivilliga ledde till jämförbara exponeringar för rosuvastatin (AUC 90 % CI: 87; 121) och digoxin (AUC 90 % CI: 98; 111), tyder inte på någon kliniskt relevant hämning av BCRP, OATP1B1/1B3 eller systemiskt P-gp av idelalisib. En risk för P-gp-hämning i magtarmkanalen som kan leda till ökad exponering av substrat känsliga för intestinalt P-gp, t.ex. dabigatranetexilat, kan inte uteslutas.

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor
Baserat på fynd på djur kan idelalisib orsaka fosterskada. Kvinnor ska undvika att bli gravida under behandling med Zydelig och upp till 1 månad efter avslutad behandling. Fertila kvinnor måste således

använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med Zydelig och under 1 månad efter avslutad behandling. Det är i nuläget okänt om idelalisib kan reducera effekten av hormonella preventivmedel och därför ska kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska även använda en barriärmetod som ett andra preventivmedel.

Graviditet
Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av idelalisib i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Zydelig rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning
Det är okänt om idelalisib och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandling med Zydelig.

Fertilitet
Inga humandata om effekten av idelalisib på fertilitet finns tillgängliga. Djurstudier antyder potential för skadliga effekter av idelalisib på fertilitet och fosterutveckling (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zydelig har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Bedömning av biverkningar bygger på två fas 3-studier (studie 312-0116 och studie 312-0119) och sex fas 1- och fas 2-studier. Studie 312-0116 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie i vilken 1122 patienter med tidigare behandlad KLL fick idelalisib + rituximab. Dessutom gick 86 patienter från den studien, som randomiserades till att få placebo + rituximab, vidare till att få idelalisib som enda läkemedel i en förlängningsstudie (studie 312-0117). Studie 312-0119 var en randomiserad, kontrollerad öppen studie i vilken 173 patienter med tidigare behandlad KLL fick idelalisib + ofatumumab. Fas 1- och fas 2-studierna bedömde säkerheten för idelalisib hos totalt 535 patienter med hematologiska maligniteter, varav 399 patienter fick idelalisib (alla doser) som enda läkemedel och 136 patienter fick idelalisib i kombination med en monoklonal antikropp mot CD20 (rituximab eller ofatumumab).

Biverkningar i tabellform
De biverkningar som rapporterades med idelalisib ensamt eller i kombination med monoklonala antikroppar mot CD20 (rituximab eller ofatumumab) anges i tabell 2. Biverkningarna listas efter organsystemklass, rapporterad biverkning och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningar rapporterade i kliniska studier i patienter med hematologiska maligniteter som fått idelalisib

Reaktion	Någon grad	Grad ≥ 3
Infektioner och infestationer		
Infektioner (inkluderande *Pneumocystis jirovecii*-orsakad pneumoni och CMV)*	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Blodet och lymfsystemet		
Neutropeni	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		
Pneumonit	Vanliga	Vanliga
Magtarmkanalen		
Diarré/kolit	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Lever och gallvägar		
Förhöjda transaminaser	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hud och subkutan vävnad		
Hudutslag**	Mycket vanliga	Vanliga
Stevens-Johnsons syndrom/ toxisk epidermal nekrolys	Sällsynta	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Feber	Mycket vanliga	Vanliga
Undersökningar		
Förhöjda triglycerider	Mycket vanliga	Vanliga

*Bestående av såväl opportunistiska infektioner som bakteriella och virala infektioner såsom pneumoni, bronkit och sepsis.
**Inkluderar de rapporterade biverkningarna exfoliativ dermatit, hudutslag, erytematöst hudutslag, generaliserat hudutslag, makulärt hudutslag, makulopapulöst hudutslag, papulöst hudutslag, pruritiskt hudutslag, hudsjukdom och exfoliativt hudutslag.

Beskrivning av valda biverkningar

Infektioner (se avsnitt 4.4)
I kliniska studier av idelalisib observerades högre frekvenser av infektioner totalt, inkluderande infektioner av grad 3 och 4, i idelalisibarmen jämfört med kontrollarmen. Vanligast observerade var infektioner i andningsvägarna och septiska händelser. I många fall identifierades inte någon patogen men både konventionella och opportunistiska patogener, inkluderande PJP och CMV, var bland dem som identifierades. Nästan alla PJP-infektioner, inkluderande dödliga fall, inträffade i frånvaro av PJP-profylax. Fall av PJP har förekommit efter att behandling med idelalisib avbrutits.

Hudutslag
Hudutslag var vanligen milda till måttliga och ledde till behandlingsavbrott hos cirka 1,7 % av patienterna. I studierna 312-0116/0117 och 312-0119 förekom hudutslag (rapporterat som exfoliativ dermatit, hudutslag, erytematöst hudutslag, generaliserat hudutslag, makulärt hudutslag, makulopapulöst hudutslag, papulöst hudutslag, pruritiskt hudutslag och hudsjukdom) hos 28,3 % av patienterna som fick idelalisib + en monoklonal antikropp mot CD20 (rituximab eller ofatumumab) och 7,7 % som fick enbart en monoklonal antikropp mot CD20 (rituximab eller ofatumumab). Av dessa hade 4,9 % som fick idelalisib + en monoklonal antikropp mot CD20 (rituximab eller ofatumumab) och 1,0 % som fick enbart en monoklonal antikropp mot CD20 (rituximab eller ofatumumab) hudutslag av grad 3. Inga patienter hade en biverkning av grad 4. Hudutslag klingade vanligen av med behandling (t.ex. topiska och/eller perorala steroider, difenhydramin) och doseringsavbrott vid svåra fall (se avsnitt 5.3, fototoxicitet).

Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt 4.4)
Sällsynta fall av SJS och TEN har uppkommit när idelalisib administrerades samtidigt med andra läkemedel som förknippas med dessa syndrom (bendamustin, rituximab, allopurinol och amoxicillin).

SJS eller TEN uppkom inom en månads behandling med läkemedelskombinationen och har haft dödlig utgång.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

I händelse av överdosering måste patienten övervakas för tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8). Behandling av överdosering med Zydelig består av allmänna understödjande åtgärder inklusive övervakning av vitala tecken liksom observation av patientens kliniska status.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod: L01XX47

Verkningsmekanism
Idelalisib hämmar fosfatidylinositol-3-kinas p110δ (PI3Kδ), som är hyperaktivt vid B-cellsmaligniteter och som är viktigt för flera signalvägar som reglerar proliferation, överlevnad, homing och retention av maligna celler i lymfatisk vävnad och benmärg. Idelalisib hämmar selektivt bindning av adenosin-5´-trifosfat (ATP) till den katalytiska domänen av PI3Kδ, vilket leder till att fosforyleringen av fosfatidylinositol, en viktig lipid sekundär budbärare, hämmas och att fosforylering av Akt (proteinkinas B) förhindras.

Idelalisib inducerar apoptos och hämmar proliferation i cellinjer som härstammar från maligna B-celler och i primärtumörceller. Genom att hämma signalering via kemokinreceptorerna CXCR4 och CXCR5, som induceras av kemokinerna CXCL12 respektive CXCL13, hämmar idelalisib homing och retention av maligna B-celler i tumörens mikromiljö inklusive lymfatisk vävnad och benmärg.

Inga mekanistiska förklaringar har identifierats i kliniska studier för utvecklingen av resistens mot behandling med idelalisib. Ytterligare undersökning av detta ämne i aktuella studier av B-cellsmalignitet har inte planerats.

Farmakodynamisk effekt
Effekten av idelalisib (150 mg och 400 mg) på QT-/QTc-intervallet utvärderades i en placebokontrollerad och positivt kontrollerad (moxifloxacin 400 mg) crossover-studie på 40 friska frivilliga. Vid en dos som var 2,7 gånger den maximala rekommenderade dosen förlängde idelalisib inte QT-/QTc-intervallet (dvs. < 10 ms).

Klinisk effekt vid kronisk lymfatisk leukemi

Idelalisib i kombination med rituximab

Studie 312-0116 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie i fas 3 på 220 patienter med tidigare behandlad KLL som behövde behandling men som inte ansågs vara lämpliga för cytotoxisk kemoterapi. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få 8 cykler av rituximab (första cykeln vid 375 mg/m^2 kroppsyta [BSA], efterföljande cykler vid 500 mg/m^2 BSA) i kombination med antingen en oral placebo två gånger dagligen eller med idelalisib 150 mg två gånger dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Medianåldern var 71 år (intervall: 47 till 92) och 78,2 % av patienterna var över 65 år; 65,5 % var män och 90,0 % var kaukasier; 64,1 % hade Rai-stadium III eller IV och 55,9 % hade Binet-stadium C. De flesta patienterna hade negativa cytogenetiska prognostiska faktorer. 43,2 % hade deletion av kromosom 17p och/eller mutation i tumörprotein 53 (*TP53*) och 83,6 % hade omuterade gener för den variabla delen av immunglobulinets tunga kedja (*IGHV*). Mediantiden från diagnos av KLL till randomisering var 8,5 år. Patienterna hade en Cumulative Illness Ratio Scale (CIRS)-medianpoäng på 8. Medianantalet för tidigare behandlingar var 3,0. Nästan alla (95,9 %) patienter hade tidigare fått monoklonala antikroppar mot CD20. Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (*progression free survival*, PFS). Effektresultat sammanfattas i tabell 3 och 4. Kaplan-Meier-kurvan för PFS återfinns i figur 1.

Jämfört med rituximab + placebo gav behandling med idelalisib + rituximab statistiskt signifikanta och kliniskt meningsfulla förbättringar av fysiskt välbefinnande, socialt välbefinnande, funktionellt välbefinnande liksom av de leukemispecifika subskalorna i instrumentet *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia* (FACT-LEU), och statistiskt signifikanta och kliniskt meningsfulla förbättringar av ångest, depression och vanliga aktiviteter mätt med instrumentet *EuroQoL Five-Dimensions* (EQ-5D).

Tabell 3: Effektresultat från studie 312-0116

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

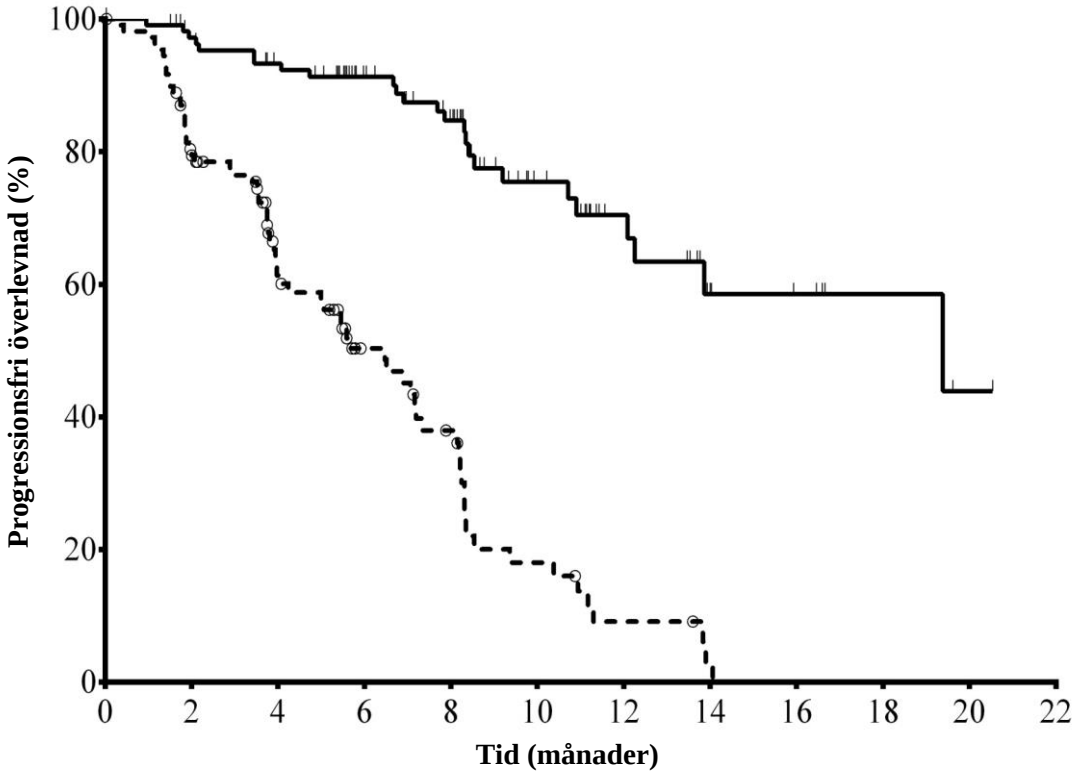
CI: konfidensintervall, R: rituximab; n: antal svarande patienter, N: antal patienter per grupp, NR: ej uppnått.
Analyserna av PFS, total svarsfrekvens (*overall response rate*, ORR) och frekvens av lymfkörtelsvar (*lymph node response rate*, LNR) baserades på utvärdering av en oberoende granskningskommitté (IRC).
* ORR definierades som andelen patienter som uppnådde ett komplett svar (*complete response*, CR) eller partiellt svar (*partial response*, PR) baserat på 2013 års NCCN-kriterier (National Comprehensive Cancer Network) och Cheson (2012).
** LNR definierades som andelen patienter som uppnådde en ≥ 50 % minskning av summan av produkterna för de största vinkelräta diametrarna (SPD) på indexlesioner. Endast patienter som hade bedömningar både vid baslinjen och ≥ 1 utvärderbar bedömning efter baslinjen inkluderades i denna analys.
^ Analys av total överlevnad (*overall survival*, OS) omfattar data från patienter som fått placebo + R i studie 312-0116 och därefter fått idelalisib i en förlängningsstudie, baserat på intent-to-treat-analys.

Tabell 4: Sammanfattning av PFS och svarsfrekvenser i förspecificerade subgrupper från studie 312-0116

		Idelalisib + R	Placebo + R
17p deletion/*TP53*-mutation		**N = 46**	**N = 49**
	PFS median (månader) (95 % CI)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
	Riskkvot (95 % CI)	0,13 (0,07; 0,27)	
	ORR (95 % CI)	84,8 % (71,1; 93,7)	12,2 % (4,6; 24,8)
Omuterad *IGHV*		**N = 91**	**N = 93**
	PFS median (månader) (95 % CI)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
	Riskkvot (95 % CI)	0,14 (0,08; 0,23)	
	ORR (95 % CI)	82,4 % (73,0; 89,6)	15,1 % (8,5; 24,0)
Ålder ≥ 65 år		**N = 89**	**N = 83**
	PFS median (månader) (95 % CI)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
	Riskkvot (95 % CI)	0,14 (0,08; 0,25)	
	ORR (95 % CI)	84,3 % (75,0; 91,1)	16,9 % (9,5; 26,7)

CI: konfidensintervall, R: rituximab; N: antal patienter per grupp, NR: ej uppnått

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för PFS från studie 312-0116 (intent-to-treat-population)



N med risk (händelser)

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)

Heldragen linje: idelalisib + R (N = 110), streckad linje: placebo + R (N = 110)
R: rituximab; N: antal patienter per grupp
Analysen av PFS baserades på utvärdering av en IRC. För patienter i gruppen med placebo + R inkluderar sammanfattningen data fram till den första doseringen av idelalisib i en förlängningsstudie.

Studie 101-08/99 rekryterade 64 patienter med tidigare obehandlad KLL, inklusive 5 patienter med småcelligt lymfocytärt lymfom (SLL). Patienterna fick idelalisib 150 mg två gånger dagligen och rituximab 375 mg/m^2 BSA per vecka för 8 doser. ORR var 96,9 % varav 12 CR (18,8 %) och 50 PR (78,1 %), inklusive 3 CR och 6 PR hos patienter med 17p-deletion och/eller *TP53*-mutation och 2 CR

och 34 PR hos patienter med omuterad *IGHV*. Medianduration för svar (*duration of response*, -DOR) har inte uppnåtts.

Idelalisib i kombination med ofatumumab

Studie 312-0119 var en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 3, med parallella grupper på 261 patienter med tidigare behandlad KLL som hade mätbar lymfadenopati, behövde behandling och som drabbades av KLL-progression < 24 månader efter avslut av den senaste tidigare behandlingen. Patienterna randomiserades 2:1 till att få idelalisib 150 mg två gånger dagligen och 12 infusioner av ofatumumab över 24 veckor eller enbart 12 infusioner av ofatumumab över 24 veckor. Den första infusionen av ofatumumab administrerades med dosen 300 mg och gavs fortsättningsvis med en dos på antingen 1 000 mg i gruppen som fick idelalisib + ofatumumab eller med en dos på 2 000 mg i gruppen som enbart fick ofatumumab, en gång i veckan för 7 doser och därefter var 4:e vecka för 4 doser. Idelalisib togs fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Medianåldern var 68 år (intervall: 61 till 74) och 64,0 % av patienterna var över 65 år; 71,3 % var män och 84,3 % var kaukasier; 63,6 % hade Rai-stadium III eller IV och 58,2 % hade Binet-stadium C. De flesta patienterna hade negativa cytogenetiska prognostiska faktorer: 39,5 % hade deletion av kromosom 17p och/eller *TP53*-mutation, och 78,5 % hade omuterade gener för den variabla delen av *IGHV*. Mediantiden sedan diagnos var 7,7 år. Patienterna hade en CIRS-median på 4. Medianantalet för tidigare behandlingar var 3,0. Det primära effektmåttet var PFS. Effektresultat sammanfattas i tabell 5 och 6. Kaplan-Meier-kurvan för PFS återfinns i figur 2.

Tabell 5: Effektresultat från studie 312-0119

		Idelalisib + O **N = 174**	**Ofatumumab** **N = 87**
PFS	Median (månader) (95 % CI)	16,3 (13,6; 17.8)	8,0 (5,7; 8,2)
	Riskkvot (95 % CI)	0,27 (0,19; 0,39)	
	P-värde	< 0,0001	
ORR*	n (%) (95 % CI)	131 (75,3 %) (68,2; 81,5)	16 (18,4 %) (10,9; 28,1)
	Oddskvot (95 % CI)	15,94 (7,8; 32,58)	
	P-värde	< 0,0001	
LNR**	n/N (%) (95 % CI)	153/164 (93,3 %) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9 %) (1,4; 12,2)
	Oddskvot (95 % CI)	486,96 (97,91; 2 424,85)	
	P-värde	< 0,0001	
OS	Median (månader) (95 % CI)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,9; NR)
	Riskkvot (95 % CI)	0,74 (0,44; 1,25)	
	P-värde	0,27	

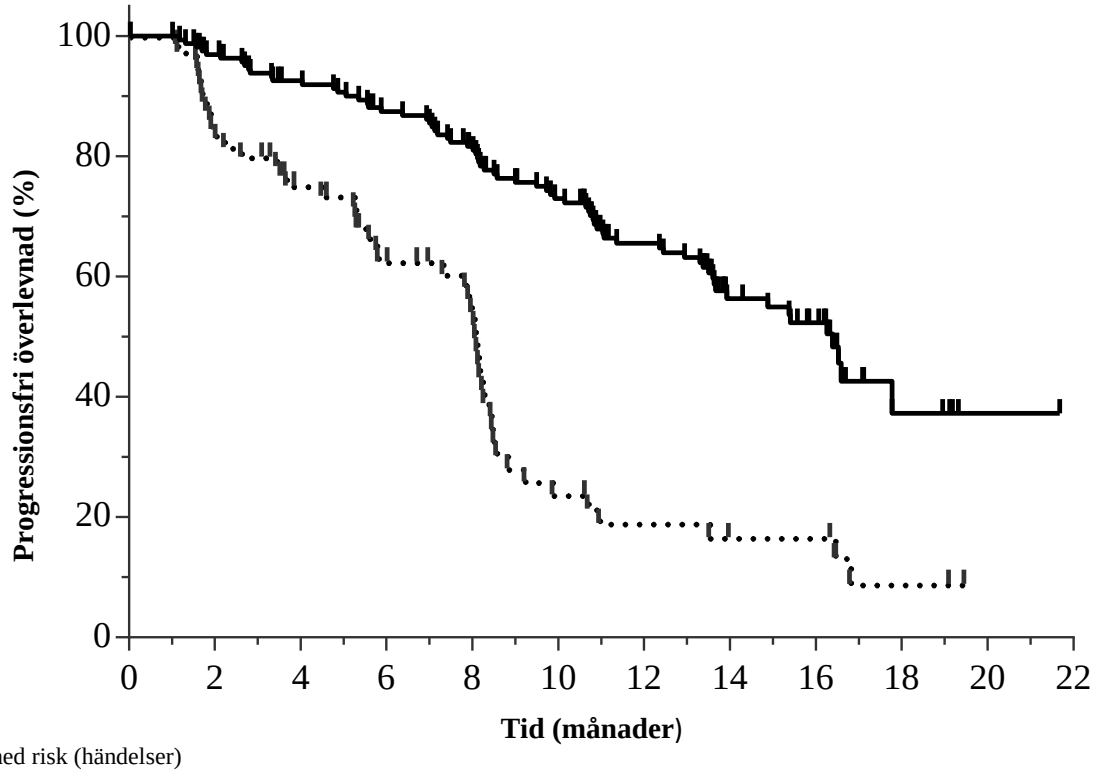
CI: konfidensintervall; O: ofatumumab; n: antal svarande patienter; N: antal patienter per grupp, NR: ej uppnått.
Analyserna av PFS, total svarsfrekvens (*overall response rate*, ORR) och frekvens av lymfkörtelsvar (*lymph node response rate*, LNR) baserades på utvärdering av en oberoende granskningskommitté (IRC).
* ORR definierades som andelen patienter som uppnådde ett komplett svar (*complete response*, CR) eller partiellt svar (*partial response*, PR) och som bibehöll sitt svar i minst 8 veckor.
** LNR definierades som andelen patienter som uppnådde en ≥ 50 % minskning av summan av produkterna för de största vinkelräta diametrarna på indexlesioner. Endast patienter som hade bedömningar både vid baslinjen och ≥ 1 utvärderbar bedömning efter baslinjen inkluderades i denna analys.

Tabell 6: Sammanfattning av PFS och svarsfrekvenser i förspecificerade subgrupper från studie 312-0119

		Idelalisib + O	Ofatumumab
17p deletion/*TP53*-mutation		**N = 70**	**N = 33**
	PFS median (månader) (95 % CI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
	Riskkvot (95 % CI)	0,32 (0,18; 0,57)	
	ORR (95 % CI)	72,9 % (60,9; 82,8)	15,2 % (5,1; 31,9)
Omuterad *IGHV*		**N = 137**	**N = 68**
	PFS median (månader) (95 % CI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
	Riskkvot (95 % CI)	0,25 (0,17; 0,38)	
	ORR (95 % CI)	74,5 % (66,3; 81,5)	13,2 % (6,2; 23,6)
Ålder ≥ 65 år		**N = 107**	**N = 60**
	PFS median (månader) (95 % CI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
	Riskkvot (95 % CI)	0,30 (0,19; 0,47)	
	ORR (95 % CI)	72,0 % (62,5; 80,2)	18,3 % (9,5; 30,4)

CI: konfidensintervall; O: ofatumumab; N: antal patienter per grupp

Figur 2: Kaplan-Meier-kurva för PFS från studie 312-0119 (intent-to-treat-population)



N med risk (händelser)

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)

Heldragen linje: idelalisib + O (N = 174), streckad linje: ofatumumab (N = 87)
O: ofatumumab; N: antal patienter per grupp

Klinisk effekt vid follikulärt lymfom

Säkerheten och effekten för idelalisib bedömdes i en enkelarmad, klinisk multicenterstudie (studie 101-09) utförd på 125 patienter med indolent B-cells non-Hodgkins lymfom (iNHL, inkluderande: FL, n = 72; SLL, n = 28; lymfoplasmacytärt lymfom/Waldenströms makroglobulinemi [LPL/WM], n = 10; och marginalzonslymfom [MZL], n = 15). Samtliga patienter var refraktära mot

rituximab och 124 av 125 patienter var refraktära mot minst ett alkylerande medel. Etthundratolv (89,6 %) patienter var refraktära mot den senaste regimen före registrering i studien.

Av de 125 rekryterade patienterna var 80 (64 %) män, medianåldern var 64 år (intervall: 33 till 87) och 110 (89 %) var kaukasier. Patienterna fick 150 mg idelalisib oralt två gånger dagligen fram till tecken på sjukdomsprogression eller tecken på oacceptabel toxicitet.

Primärt effektmått var ORR definierat som andelen patienter som uppnådde ett CR eller PR (baserat på *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [Cheson]) och för patienter med Waldenströms makroglobulinemi ett mindre svar (MR) (baserat på *Response Assessment for Waldenström Macroglobulinaemia* [Owen]). DOR var ett sekundärt effektmått och definierades som tiden från det första dokumenterade svaret (CR, PR eller MR) till den första dokumentationen av sjukdomsprogression eller död av någon orsak. Effektresultaten sammanfattas i tabell 7.

Tabell 7: Sammanfattning av svar hos patienter med FL behandlade med idelalisib (IRC:s bedömning)

Karakteristika	Studiepatienter n (%)
ORR (follikulärt lymfom)* 95 % CI	39 (54,2) 42,0-66,0
ORR (samtliga patienter)* 95 % CI	71 (56,8) 47,6-65,6
Svarskategori (follikulärt lymfom)*	
CR	6 (8,3)
PR	33 (45,8)

CI: konfidensintervall; n: antal svarande patienter
* Svar fastställdes av en oberoende granskningskommitté (IRC) där ORR = komplett svar (CR) + partiellt svar (PR).

Median-DOR för samtliga patienter var 12,5 månader (12,5 månader för patienter med SLL och ej uppnådd för patienter med FL, LPL/WM eller MZL). Av de 122 patienterna med mätbara lymfkörtlar både vid baslinjen och efter baslinjen uppnådde 67 patienter (54,9 %) en ≥ 50 % minskning av summan av produkterna av diametrarna (SPD) på indexlesioner jämfört med baslinjen. Av de patienter som inte svarade hade 10 (8,0 %) progressiv sjukdom som bästa svar och 2 (1,6 %) kunde inte utvärderas. Medianvärdet för OS, inklusive långvarig uppföljning för alla 125 patienter var 20,3 månader.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för idelalisib för en eller flera grupper av den pediatriska populationen vid behandling av mogna B-cellsneoplasier (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Efter oral administrering av en enkeldos idelalisib observerades maximala plasmakoncentrationer 2 till 4 timmar efter dosering postprandialt och efter 0,5 till 1,5 timmar efter dosering i fasta.

Efter administrering av 150 mg idelalisib två gånger dagligen var genomsnittet (intervall) för C_{max} och AUC vid steady-state 1 953 (272; 3 905) ng/ml och 10 439 (2 349; 29 315) ng•h/ml för idelalisib respektive 4 039 (669; 10 897) ng/ml och 39 744 (6 002; 119 770) ng•h/ml för GS-563117. Plasmaexponeringen (C_{max} och AUC) för idelalisib är ungefär dosproportionell mellan 50 mg och 100 mg och mindre än dosproportionell över 100 mg.

Effekt av föda
I förhållande till fasta resulterade administrering av en tidig kapselformulering av idelalisib med en fettrik måltid inte i någon förändring av C_{max} men en ökning av medel-AUC_{inf} på 36 %. Idelalisib kan administreras med eller utan föda.

Distribution
Idelalisib är till 93-94 % bundet till humana plasmaproteiner vid kliniskt observerade koncentrationer. Den genomsnittliga koncentrationskvoten blod/plasma var cirka 0,5. Den synbara distributionsvolymen för idelalisib (medelvärde) var cirka 96 l.

Metabolism
Idelalisib metaboliseras huvudsakligen via aldehydoxidas och i mindre grad via CYP3A och UGT1A4. Den primära och enda cirkulerande metaboliten, GS-536116, är inaktiv mot PI3Kδ.

Eliminering
Idelalisibs terminala halveringstid i elimineringsfasen var 8,2 (intervall: 1,9; 37,2) timmar och synbar clearance för idelalisib var 14,9 (intervall: 5,1; 63,8) l/h efter oral administrering av 150 mg idelalisib två gånger dagligen. Efter en oral enkeldos av 150 mg av [^{14}C]-märkt idelalisib utsöndrades cirka 78 % och 15 % i feces respektive urin. Oförändrat idelalisib stod för 23 % av den totala radioaktivitet som återvanns i urin över 48 timmar och 12 % av den totala radioaktivitet som återvanns i feces över 144 timmar.

Interaktionsdata *in vitro*
In vitro-data indikerar att idelalisib inte är en hämmare av de metaboliserande enzymerna CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A eller UGT1A1 eller transportörerna OAT1, OAT3 eller OCT2.

GS-563117 är inte en hämmare av de metaboliserande enzymerna CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller UGT1A1 eller transportörerna P-gp, BCRP, OAPT1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT2.

Särskilda populationer
Kön och etnicitet
Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att kön och etnicitet inte har någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för idelalisib eller GS-563117.

Äldre
Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att ålder inte har någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för idelalisib eller GS-563117, inklusive hos äldre patienter (65 år och äldre) jämfört med yngre patienter.

Nedsatt njurfunktion
En studie av farmakokinetik och säkerhet för idelalisib gjordes på friska frivilliga och patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl 15 till 29 ml/min). Efter en enkeldos av 150 mg observerades inga kliniskt relevanta förändringar i exponeringen för idelalisib eller GS-563117 hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga.

Nedsatt leverfunktion
En studie av farmakokinetik och säkerhet för idelalisib gjordes på friska frivilliga och patienter med måttligt (Child-Pugh klass B) eller gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion. Efter en enkeldos av 150 mg var AUC (totalt, dvs. bundet plus obundet) för idelalisib ~60 % högre vid måttlig och grav nedsättning jämfört med matchade kontroller. Efter beräkning av skillnader i proteinbindning var AUC för idelalisib (obundet) ~80 % (1,8 gånger) högre vid måttligt nedsatt leverfunktion och ~152 % (2,5 gånger) högre vid gravt nedsatt leverfunktion jämfört med matchande kontroller.

Pediatrisk population
Farmakokinetiken för idelalisib hos pediatriska patienter har inte fastställts (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering
Idelalisib framkallade förlust av lymfoid vävnad i mjälten, tymus, lymfkörtlar och tarmassocierad lymfvävnad. Generellt påverkades B-lymfocytberoende områden mer än T-lymfocytberoende områden. Hos råtta har idelalisib potentialen att hämma T-beroende antikroppssvar. Idelalisib hämmade emellertid inte det normala värdsvaret på *Staphylococcus aureus* och förvärrade inte cyklofosfamids benmärgshämmande effekt. Idelalisib anses inte ha en bred immunhämmande aktivitet.

Idelalisib framkallade inflammatoriska förändringar hos både råtta och hund. I studier upp till 4 veckor på råtta och hund observerades levernekros vid 7 respektive 5 gånger exponeringen hos människa baserat på AUC. Förhöjningar av serumtransaminas korrelerade med levernekros hos hund men observerades inte hos råtta. Ingen nedsatt leverfunktion och inga kroniska förhöjningar av transaminaser observerades hos råtta eller hund i studier som pågick i 13 veckor och längre.

Gentoxicitet
Idelalisib inducerade inte mutationer i mikrobiell mutagenesanalyse (Ames), var inte klastogent i *in vitro*-analys av kromosomavvikelser med användning av humana lymfocyter från perifert blod, och var inte gentoxiskt i *in vivo*-mikrokärntest på råtta.

Karcinogenocitet
Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med idelalisib.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet
I en studie av embryofetal utveckling på råtta observerades ökad postimplantationsförlust, missbildningar (avsaknad av kaudala kotor och i vissa fall även sakrala kotor), skelettutvecklingsvariationer och lägre fetala kroppsvikter. Missbildningar observerades vid exponeringar från 12 gånger exponeringen hos människa baserat på AUC. Effekter på embryofetal utveckling undersöktes inte i en andra art.

Degenerering av sädeskanalerna i testiklarna observerades i 12- till 13-veckorsstudier av toxicitet vid upprepad dosering på hund och råtta men inte i studier som pågick i 26 veckor och längre. I en fertilitetsstudie på hanråtta observerades minskning av bitestikel- och testikelvikt men inga ogynnsamma effekter på parnings- eller fertilitetsparametrar och ingen degenerering eller förlust vad avser spermatogenes observerades. Honråttors fertilitet påverkades inte.

Fototoxicitet
Utvärdering av risken för fototoxicitet i den embryonala murina fibroblastcellinjen BALB/c 3T3 var ofullständig för idelalisib på grund av cytotoxicitet i *in vitro*-analysen. Huvudmetaboliten, GS-563117, kan öka fototoxicitet när celler samtidigt utsätts för UVA-ljus. Det finns en potentiell risk att idelalisib, via sin huvudmetabolit, GS-563117, kan orsaka fotosensitivitet hos behandlade patienter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Mikrokristallin cellulosa
Hydroxypropylcellulosa (E463)
Kroskarmellosnatrium
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Filmdragering
Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1521)
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Para-orange (E110)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska tillverkad av högdensitetspolyeten (HDPE) med en barnskyddande förslutning av polypropylen innehållande 60 filmdragerade tabletter och en vaddspiral av polyester.

Varje kartong innehåller 1 flaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/938/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 september 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zydelig 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg idelalisib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.
Rosa, oval, filmdragerad tablett med måtten 10,0 mm x 6,8 mm, präglad med ”GSI” på den ena sidan och med ”150” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zydelig är i kombination med en monoklonal antikropp mot CD20 (rituximab eller ofatumumab) avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL):

- som har fått minst en tidigare behandling (se avsnitt 4.4) eller
- vid första linjens behandling vid 17p-deletion eller *TP53*-mutation då inga andra lämpliga behandlingar är tillgängliga (se avsnitt 4.4).

Zydelig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med follikulärt lymfom (FL) som är refraktärt mot två tidigare behandlingslinjer (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Zydelig ska genomföras av en läkare som har erfarenhet av cancerterapier.

Dosering
Rekommenderad dos av Zydelig är 150 mg oralt, två gånger dagligen. Behandlingen ska fortsätta till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Om patienten missar en dos av Zydelig med mindre än 6 timmar från den tidpunkt då den vanligen tas, ska patienten ta den missade dosen snarast möjligt och sedan följa det vanliga doseringsschemat. Om en patient missar en dos med mer än 6 timmar, ska patienten hoppa över den missade dosen och sedan bara följa det vanliga doseringsschemat.

Dosändring
Förhöjda levertransaminaser
Behandling med Zydelig måste sättas ut i händelse av aminotransferasförhöjning av grad 3 eller 4 (alaninaminotransferas [ALAT]/aspartataminotransferas [ASAT] > 5 x övre normalgränsen [*upper limit of normal*, ULN]). När värdena har återgått till grad 1 eller lägre (ALAT/ASAT ≤ 3 x ULN) kan behandlingen återupptas med 100 mg två gånger dagligen.

Om händelsen inte återkommer, kan dosen ökas till 150 mg två gånger dagligen efter behandlande läkares beslut.

Om händelsen återkommer, måste behandlingen med Zydelig sättas ut till dess att värdena har återgått till grad 1 eller lägre, varefter läkaren kan överväga att återinsätta behandlingen med 100 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Diarré/kolit
Behandling med Zydelig måste sättas ut i händelse av diarré/kolit av grad 3 eller 4. När diarrén/koliten har återgått till grad 1 eller lägre, kan behandlingen återupptas med 100 mg två gånger dagligen. Om diarrén/koliten inte återkommer kan dosen ökas till 150 mg två gånger dagligen efter behandlande läkares beslut (se avsnitt 4.8).

Pneumonit
Behandling med Zydelig måste sättas ut i händelse av misstänkt pneumonit. När pneumoniten har avklingat och om en ny behandling är lämplig, kan återupptagande av behandling med 100 mg två gånger dagligen övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Hudutslag
Behandling med Zydelig måste sättas ut vid hudutslag av grad 3 eller 4. När hudutslaget har återgått till grad 1 eller lägre, kan behandlingen återupptas med 100 mg två gånger dagligen. Om hudutslaget inte återkommer, kan dosen ökas till 150 mg två gånger dagligen efter behandlande läkares beslut (se avsnitt 4.8).

Neutropeni
Uppehåll i behandlingen med Zydelig bör göras för patienten om absolut neutrofilantal (ANC) understiger 500 per mm^3. ANC ska kontrolleras minst en gång i veckan tills ANC är ≥ 500 per mm^3 då behandling kan återupptas med 100 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.4).

ANC 1 000 till < 1 500/mm^3	**ANC 500 till < 1 000/mm^3**	**ANC < 500/mm^3**
Fortsätt med dosering av Zydelig.	Fortsätt med dosering av Zydelig. Kontrollera ANC minst en gång i veckan.	Avbryt dosering av Zydelig. Kontrollera ANC minst en gång i veckan tills ANC ≥ 500/mm^3, därefter kan dosering av Zydelig återupptas med 100 mg två gånger dagligen.

<u>*Särskilda patientpopulationer*</u>
Äldre
Ingen specifik dosjustering krävs för äldre patienter (i åldern ≥ 65 år) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering krävs vid behandlingsstart med Zydelig hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion, men en ökad övervakning av biverkningar rekommenderas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Data är otillräckliga för att rekommendera dosering till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Således rekommenderas försiktighet vid administrering av Zydelig till denna population och en ökad övervakning av biverkningar rekommenderas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Zydelig för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
Zydelig är avsett för oral användning. Patienterna ska instrueras att svälja tabletten hel. Den filmdragerade tabletten ska inte tuggas eller krossas. Den filmdragerade tabletten kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga infektioner
Behandling med Zydelig ska inte initieras hos patienter med något tecken på pågående systemisk infektion orsakad av bakterier, svamp eller virus.

Allvarliga och dödliga infektioner har förekommit med idelalisib, inklusive opportunistiska infektioner såsom *Pneumocystis jirovecii*-orsakad pneumoni (PJP) och cytomegalovirus (CMV). Profylax mot PJP ska därför ges till alla patienter under hela behandlingen med idelalisib och under en period på 2 till 6 månader efter behandlingsavbrott. Varaktighet av profylax efter behandling ska baseras på klinisk bedömning i vilken patientens riskfaktorer som t.ex. samtidig kortikosteroidbehandling och långvarig neutropeni kan tas med i beräkning (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska kontrolleras för respiratoriska tecken och symtom under hela behandlingen. Patienterna ska uppmanas att rapportera nya respiratoriska symtom utan dröjsmål.

Regelbunden klinisk och laboratoriemässig övervakning för CMV-infektion rekommenderas till patienter med positiv CMV-serologi vid början av behandling med idelalisib eller med andra tecken på en tidigare CMV-infektion. Patienter med CMV-viremi utan associerade kliniska tecken på CMV-infektion ska övervakas noga. Hos patienter med tecken på CMV-viremi och kliniska tecken på CMV-infektion ska avbrott i behandling med idelalisib övervägas tills infektionen har gått tillbaka. Om fördelarna med att återuppta behandlingen bedöms överväga riskerna ska förebyggande CMV-behandling övervägas.

Neutropeni
Behandlingsrelaterad neutropeni av grad 3 eller 4, inklusive febril neutropeni, har förekommit hos patienter behandlade med idelalisib. Blodkroppsantal ska kontrolleras hos alla patienter minst varannan vecka under de första 6 behandlingsmånaderna med idelalisib och minst en gång i veckan hos patienter om ANC ligger under 1 000 per mm^3 (se avsnitt 4.2).

Förhöjda transaminaser
Förhöjningar av ALAT och ASAT av grad 3 och 4 (> 5 x ULN) har observerats i kliniska studier av idelalisib. Dessa laboratoriefynd observerades vanligen inom de första 12 behandlingsveckorna, var i allmänhet asymtomatiska och reversibla vid doseringsavbrott. De flesta patienter återupptog behandlingen vid en lägre dos utan återfall (se avsnitt 4.2). ALAT, ASAT och totalt bilirubin måste kontrolleras hos alla patienter varannan vecka under de första 3 behandlingsmånaderna och därefter på klinisk indikation. Om förhöjningar av ALAT och/eller ASAT av grad 2 eller högre observeras, måste patienten kontrolleras varje vecka till dess att värdena återgår till grad 1 eller lägre.

Diarré/kolit
Fall av allvarlig läkemedelsrelaterad kolit förekom relativt sent (månader) efter behandlingsstart, ibland med snabb försämring, men avklingade inom några veckor vid doseringsavbrott och insättande av symtomatisk behandling (t.ex. antiinflammatoriska läkemedel såsom enteroberedningar av budesonid).

Det finns mycket begränsad erfarenhet av behandling av patienter med en anamnes på inflammatorisk tarmsjukdom.

Pneumonit
Fall av pneumonit har rapporterats i kliniska studier med idelalisib. Patienter med allvarliga lunghändelser som inte svarar på konventionell antimikrobiell behandling ska bedömas avseende läkemedelsinducerad pneumonit. Vid misstanke om penumonit bör behandling med idelalisib avbrytas och patienten behandlas i enlighet därmed. Behandlingen måste sättas ut vid måttlig eller allvarlig symtomatisk pneumonit.

Stevens-Johnsons syndrom
Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) med dödlig utgång har rapporterats när idelalisib administrerades samtidigt med andra läkemedel som förknippas med dessa syndrom. Vid misstanke om SJS eller TEN bör behandling med idelalisib omedelbart avbrytas och patienten behandlas med avseende på det.

CYP3A-inducerare
Idelalisibexponeringen kan minska vid samtidig administrering av CYP3A-inducerare som rifampicin, fenytoin, johannesört (*Hypericum perforatum*) eller karbamazepin. Eftersom sänkt plasmakoncentration av idelalisib kan leda till minskad effekt, bör samtidig administrering av Zydelig och måttliga eller starka CYP3A-inducerare undvikas (se avsnitt 4.5).

CYP3A-substrat
Den primära metaboliten av idelalisib, GS-563117, är en stark CYP3A4-hämmare. Idelalisib har således potential att interagera med läkemedel som metaboliseras av CYP3A, vilket kan leda till ökade serumkoncentrationer av det andra läkemedlet (se avsnitt 4.5). När idelalisib administreras samtidigt med andra läkemedel, ska produktresumén för det andra läkemedlet läsas för rekommendationer om samtidig administrering med CYP3A4-hämmare. Samtidig behandling med CYP3A-substrat med allvarliga och/eller livshotande biverkningar (t.ex. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihydroergotamin, quetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam) bör undvikas och alternativa läkemedel som är mindre känsliga för CYP3A4-hämning om möjligt användas.

Nedsatt leverfunktion
Ökad övervakning av biverkningar rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion eftersom exponering förväntas öka hos den här populationen, framför allt hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Inga patienter med gravt nedsatt leverfunktion ingick i kliniska studier av idelalisib. Försiktighet rekommenderas vid administrering av Zydelig till denna population.

Kronisk hepatit
Idelalisib har inte studerats på patienter med kronisk aktiv hepatit, däribland viral hepatit. Försiktighet ska iakttas vid administrering av Zydelig till patienter med aktiv hepatit.

Fertila kvinnor
Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med idelalisib och under 1 månad efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6). Kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska även använda en barriärmetod som ett andra preventivmedel eftersom det i nuläget är okänt om idelalisib kan reducera effekten av hormonella preventivmedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Idelalisib metaboliseras huvudsakligen via aldehydoxidas och i mindre grad via CYP3A och glukuronidering (UGT1A4). Dess primära metabolit är GS-563117, som inte är farmakologiskt aktiv. Idelalisib och GS-563117 är substrat för P-gp och BCRP.

Andra läkemedels effekt på idelalisibs farmakokinetik

CYP3A-inducerare
En klinisk läkemedelsinteraktionsstudie fann att samtidig administrering av en enkeldos om 150 mg idelalisib och rifampicin (en stark CYP3A-inducerare) resulterade i att AUC_{inf} för idelalisib minskade

med ~75 %. Samtidig administrering av Zydelig och måttliga eller starka CYP3A-inducerare som rifampicin, fenytoin, johannesört och karbamazepin ska undvikas eftersom detta kan leda till minskad effekt (se avsnitt 4.4).

CYP3A-/P-gp-hämmare
En klinisk läkemedelsinteraktionsstudie fann att samtidig administrering av en enkeldos om 400 mg idelalisib och 400 mg ketokonazol en gång dagligen (en stark CYP3A-, P-gp- och BCRP-hämmare) resulterade i att C_{max} för idelalisib ökade med 26 % medan AUC_{inf} ökade med 79 %. Ingen initial dosjustering av idelalisib anses vara nödvändig vid administrering med CYP3A-/P-gp-hämmare men en ökad övervakning av biverkningar rekommenderas.

Idelalisibs effekt på andra läkemedels farmakokinetik

CYP3A-substrat
Den primära metaboliten av idelalisib, GS-563117, är en stark CYP3A-hämmare. En klinisk läkemedelsinteraktionsstudie fann att samtidig administrering av idelalisib och midazolam (ett känsligt CYP3A-substrat) resulterade i att C_{max} för midalozam ökade med ~140 % medan AUC_{inf} ökade med ~440 % på grund av GS-563117:s hämning av CYP3A. Samtidig administrering av idelalisib och CYP3A-substrat kan öka deras systemiska exponering och öka eller förlänga deras terapeutiska aktivitet och biverkningar. *In vitro* var CYP3A4-hämningen irreversibel, och återgång till normal enzymaktivitet förväntas således ta flera dagar efter att administreringen av idelalisib har avbrutits.

Eventuella interaktioner mellan idelalisib och samtidigt administrerade läkemedel som är CYP3A-substrat anges i tabell 1 (ökning indikeras som ”↑”). Denna lista är inte fullständig och är endast avsedd som vägledning. I allmänhet ska produktresumén för det andra läkemedlet läsas för rekommendationer avseende samtidig administrering med CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.4).

Tabell 1: Interaktioner mellan idelalisib och andra läkemedel som är CYP3A-substrat

Läkemedel	**Idelalisibs förväntade effekt på läkemedelsnivån**	**Klinisk rekommendation vid samtidig administrering med idelalisib**
ALFA-1-ADRENORECEPTORANTAGONISTER		
Alfuzosin	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bör inte administreras samtidigt med alfuzosin.
ANALGETIKA		
Fentanyl, alfentanil, metadon, buprenorfin/naloxon	↑ serumkoncentrationer	Noggrann övervakning av biverkningar (t.ex. andningsdepression, sedering) rekommenderas.
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron, kinidin	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bör inte administreras samtidigt med amiodaron eller kinidin.
Bepridil, disopyramid, lidokain	↑ serumkoncentrationer	Klinisk övervakning rekommenderas.
CANCERLÄKEMEDEL		
Tyrosinkinashämmare, t.ex. dasatinib och nilotinib samt vinkristin och vinblastin	↑ serumkoncentrationer	Noggrann övervakning av toleransen för dessa cancerläkemedel rekommenderas.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	↑ serumkoncentrationer	INR (*international normalised ratio*) bör övervakas vid samtidig administrering och efter avslutad behandling med idelalisib.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin	↑ serumkoncentrationer	Läkemedelsnivåer av antiepileptika ska övervakas.

Läkemedel	Idelalisibs förväntade effekt på läkemedelsnivån	Klinisk rekommendation vid samtidig administrering med idelalisib
ANTIDEPRESSIVA		
Trazodon	↑ serumkoncentrationer	Noggrann dostitrering av antidepressiva och övervakning av antidepressivt svar rekommenderas.
LÄKEMEDEL MOT GIKT		
Kolchicin	↑ serumkoncentrationer	Dosreduktioner av kolchicin kan krävas. Idelalisib bör inte administreras samtidigt med kolchicin till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.
ANTIHYPERTENSIVA		
Amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nikardipin	↑ serumkoncentrationer	Klinisk övervakning av terapeutisk effekt och biverkningar rekommenderas.
ANTIINFEKTIVA MEDEL		
Antimykotika		
Ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	↑ serumkoncentrationer	Klinisk övervakning rekommenderas.
Antimykobakteriella medel		
Rifabutin	↑ serumkoncentrationer	Ökad övervakning av biverkningar som förknippas med rifabutin, t.ex. neutropeni och uveit, rekommenderas.
HCV-proteashämmare		
Boceprevir, telaprevir	↑ serumkoncentrationer	Klinisk övervakning rekommenderas.
Makrolidantibiotika		
Klaritromycin, telitromycin	↑ serumkoncentrationer	Ingen dosjustering av klaritromycin krävs för patienter med normal njurfunktion eller lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] 60-90 ml/min). Klinisk övervakning rekommenderas för patienter med CrCl < 90 ml/min. För patienter med CrCl < 60 ml/min, bör alternativa antibakteriella medel övervägas. Klinisk övervakning rekommenderas för telitromycin.
ANTIPSYKOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Quetiapin, pimozid	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bör inte administreras samtidigt med quetiapin eller pimozid. Alternativa läkemedel, som t.ex. olanzapin, kan övervägas.
ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	↑ serumkoncentrationer	Försiktighet bör iakttas och patienterna övervakas noggrant för toxicitet som förknippas med bosentan.

Läkemedel	Idelalisibs förväntade effekt på läkemedelsnivån	Klinisk rekommendation vid samtidig administrering med idelalisib
ERGOTALKALOIDER		
Ergotamin, dihydroergotamin	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bör inte administreras samtidigt med ergotamin eller dihydroergotamin.
PREPARAT SOM STIMULERAR GASTROINTESTINAL MOTILITET		
Cisaprid	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bör inte administreras samtidigt med cisaprid.
GLUKOKORTIKOIDER		
Inhalerade/nasala kortikosteroider:		
Budesonid, flutikason	↑ serumkoncentrationer	Klinisk övervakning rekommenderas.
Oral budesonid	↑ serumkoncentrationer	Klinisk övervakning rekommenderas för ökade tecken/symtom på effekter av kortikosteroider.
HMG CoA-REDUKTASHÄMMARE		
Lovastatin, simvastatin	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bör inte administreras samtidigt med lovastatin eller simvastatin.
Atorvastatin	↑ serumkoncentrationer	Klinisk övervakning rekommenderas och en lägre startdos av atorvastatin kan övervägas. Alternativt kan byte till pravastatin, rosuvastatin eller pitavastatin övervägas.
IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
Ciklosporin, sirolimus, takrolimus	↑ serumkoncentrationer	Terapeutisk övervakning rekommenderas.
INHALERAD BETAAGONIST		
Salmeterol	↑ serumkoncentrationer	Samtidig administrering av salmeterol och idelalisib rekommenderas inte. Kombinationen kan leda till en ökad risk för kardiovaskulära biverkningar som förknippas med salmeterol, t.ex. QT-förlängning, palpitationer och sinustakykardi.

Läkemedel	Idelalisibs förväntade effekt på läkemedelsnivån	Klinisk rekommendation vid samtidig administrering med idelalisib
FOSFODIESTERASHÄMMARE		
Sildenafil	↑ serumkoncentrationer	Vid pulmonell arteriell hypertension: Idelalisib bör inte administreras samtidigt med sildenafil.
Tadalafil	↑ serumkoncentrationer	Försiktighet bör iakttas inklusive övervägande av dosreduktion vid samtidig administrering av tadalafil och idelalisib.
Sildenafil, tadalafil	↑ serumkoncentrationer	Vid erektil dysfunktion: Särskild försiktighet måste iakttas och dosreduktion kan övervägas vid förskrivning av sildenafil eller tadalafil och idelalisib med ökad övervakning av biverkningar.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (oralt), triazolam	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bör inte administreras samtidigt med midazolam (oralt) eller triazolam.
Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ serumkoncentrationer	Övervakning av koncentrationer av sedativa/hypnotika rekommenderas och dosreduktion kan övervägas.

CYP2C8-substrat
In vitro både hämmade och inducerade idelalisib CYP2C8, men det är inte känt om detta kan omvandlas till en *in vivo*-effekt för CYP2C8-substrat. Försiktighet rekommenderas om Zydelig används tillsammans med läkemedel med smalt terapeutiskt index som är substrat för CYP2C8 (paklitaxel).

Substrat för inducerbara enzymer (t.ex. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 och UGT)
In vitro var idelalisib en inducerare av flera enzymer, och en risk för minskad exponering och därmed minskad effekt av substrat för inducerbara enzymer som CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 och UGT kan inte uteslutas. Försiktighet rekommenderas om Zydelig används tillsammans med läkemedel med smalt terapeutiskt index som är substrat för dessa enzymer (warfarin, fenytoin, S-mefenytoin).

BCRP, OATP1B1, OATP1B3 och P-gp-substrat
Samtidig administrering av flera doser av idelalisib 150 mg två gånger dagligen till friska frivilliga ledde till jämförbara exponeringar för rosuvastatin (AUC 90 % CI: 87; 121) och digoxin (AUC 90 % CI: 98; 111), tyder inte på någon kliniskt relevant hämning av BCRP, OATP1B1/1B3 eller systemiskt P-gp av idelalisib. En risk för P-gp-hämning i magtarmkanalen som kan leda till ökad exponering av substrat känsliga för intestinalt P-gp, t.ex. dabigatranetexilat, kan inte uteslutas.

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor
Baserat på fynd på djur kan idelalisib orsaka fosterskada. Kvinnor ska undvika att bli gravida under behandling med Zydelig och upp till 1 månad efter avslutad behandling. Fertila kvinnor måste således

använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med Zydelig och under 1 månad efter avslutad behandling. Det är i nuläget okänt om idelalisib kan reducera effekten av hormonella preventivmedel och därför ska kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska även använda en barriärmetod som ett andra preventivmedel.

Graviditet
Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av idelalisib i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Zydelig rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning
Det är okänt om idelalisib och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandling med Zydelig.

Fertilitet
Inga humandata om effekten av idelalisib på fertilitet finns tillgängliga. Djurstudier antyder potential för skadliga effekter av idelalisib på fertilitet och fosterutveckling (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zydelig har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Bedömning av biverkningar bygger på två fas 3-studier (studie 312-0116 och studie 312-0119) och sex fas 1- och fas 2-studier. Studie 312-0116 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie i vilken 110 patienter med tidigare behandlad KLL fick idelalisib + rituximab. Dessutom gick 86 patienter från den studien, som randomiserades till att få placebo + rituximab, vidare till att få idelalisib som enda läkemedel i en förlängningsstudie (studie 312-0117). Studie 312-0119 var en randomiserad, kontrollerad öppen studie i vilken 173 patienter med tidigare behandlad KLL fick idelalisib + ofatumumab. Fas 1- och fas 2-studierna bedömde säkerheten för idelalisib hos totalt 535 patienter med hematologiska maligniteter, varav 399 patienter fick idelalisib (alla doser) som enda läkemedel och 136 patienter fick idelalisib i kombination med en monoklonal antikropp mot CD20 (rituximab eller ofatumumab).

Biverkningar i tabellform
De biverkningar som rapporterades med idelalisib ensamt eller i kombination med monoklonala antikroppar mot CD20 (rituximab eller ofatumumab) anges i tabell 2. Biverkningarna listas efter organsystemklass, rapporterad biverkning och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningar rapporterade i kliniska studier i patienter med hematologiska maligniteter som fått idelalisib

Reaktion	Någon grad	Grad ≥ 3
Infektioner och infestationer		
Infektioner (inkluderande *Pneumocystis jirovecii*-orsakad pneumoni och CMV)*	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Blodet och lymfsystemet		
Neutropeni	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		
Pneumonit	Vanliga	Vanliga
Magtarmkanalen		
Diarré/kolit	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Lever och gallvägar		
Förhöjda transaminaser	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hud och subkutan vävnad		
Hudutslag**	Mycket vanliga	Vanliga
Stevens-Johnsons syndrom/ toxisk epidermal nekrolys	Sällsynta	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Feber	Mycket vanliga	Vanliga
Undersökningar		
Förhöjda triglycerider	Mycket vanliga	Vanliga

*Bestående av såväl opportunistiska infektioner som bakteriella och virala infektioner såsom pneumoni, bronkit och sepsis.
**Inkluderar de rapporterade biverkningarna exfoliativ dermatit, hudutslag, erytematöst hudutslag, generaliserat hudutslag, makulärt hudutslag, makulopapulöst hudutslag, papulöst hudutslag, pruritiskt hudutslag, hudsjukdom och exfoliativt hudutslag.

Beskrivning av valda biverkningar

Infektioner (se avsnitt 4.4)
I kliniska studier av idelalisib observerades högre frekvenser av infektioner totalt, inkluderande infektioner av grad 3 och 4, i idelalisibarmen jämfört med kontrollarmen. Vanligast observerade var infektioner i andningsvägarna och septiska händelser. I många fall identifierades inte någon patogen men både konventionella och opportunistiska patogener, inkluderande PJP och CMV, var bland dem som identifierades. Nästan alla PJP-infektioner, inkluderande dödliga fall, inträffade i frånvaro av PJP-profylax. Fall av PJP har förekommit efter att behandling med idelalisib avbrutits.

Hudutslag
Hudutslag var vanligen milda till måttliga och ledde till behandlingsavbrott hos cirka 1,7 % av patienterna. I studierna 312-0116/0117 och 312-0119 förekom hudutslag (rapporterat som exfoliativ dermatit, hudutslag, erytematöst hudutslag, generaliserat hudutslag, makulärt hudutslag, makulopapulöst hudutslag, papulöst hudutslag, pruritiskt hudutslag och hudsjukdom) hos 28,3 % av patienterna som fick idelalisib + en monoklonal antikropp mot CD20 (rituximab eller ofatumumab) och 7,7 % som fick enbart en monoklonal antikropp mot CD20 (rituximab eller ofatumumab). Av dessa hade 4,9 % som fick idelalisib + en monoklonal antikropp mot CD20 (rituximab eller ofatumumab) och 1,0 % som fick enbart en monoklonal antikropp mot CD20 (rituximab eller ofatumumab) hudutslag av grad 3. Inga patienter hade en biverkning av grad 4. Hudutslag klingade vanligen av med behandling (t.ex. topiska och/eller perorala steroider, difenhydramin) och doseringsavbrott vid svåra fall (se avsnitt 5.3, fototoxicitet).

Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt 4.4)
Sällsynta fall av SJS och TEN har uppkommit när idelalisib administrerades samtidigt med andra läkemedel som förknippas med dessa syndrom (bendamustin, rituximab, allopurinol och amoxicillin).

SJS eller TEN uppkom inom en månads behandling med läkemedelskombinationen och har haft dödlig utgång.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

I händelse av överdosering måste patienten övervakas för tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8). Behandling av överdosering med Zydelig består av allmänna understödjande åtgärder inklusive övervakning av vitala tecken liksom observation av patientens kliniska status.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod: L01XX47

Verkningsmekanism
Idelalisib hämmar fosfatidylinositol-3-kinas p110δ (PI3Kδ), som är hyperaktivt vid B-cellsmaligniteter och som är viktigt för flera signalvägar som reglerar proliferation, överlevnad, homing och retention av maligna celler i lymfatisk vävnad och benmärg. Idelalisib hämmar selektivt bindning av adenosin-5´-trifosfat (ATP) till den katalytiska domänen av PI3Kδ, vilket leder till att fosforyleringen av fosfatidylinositol, en viktig lipid sekundär budbärare, hämmas och att fosforylering av Akt (proteinkinas B) förhindras.

Idelalisib inducerar apoptos och hämmar proliferation i cellinjer som härstammar från maligna B-celler och i primärtumörceller. Genom att hämma signalering via kemokinreceptorerna CXCR4 och CXCR5, som induceras av kemokinerna CXCL12 respektive CXCL13, hämmar idelalisib homing och retention av maligna B-celler i tumörens mikromiljö inklusive lymfatisk vävnad och benmärg.

Inga mekanistiska förklaringar har identifierats i kliniska studier för utvecklingen av resistens mot behandling med idelalisib. Ytterligare undersökning av detta ämne i aktuella studier av B-cellsmalignitet har inte planerats.

Farmakodynamisk effekt
Effekten av idelalisib (150 mg och 400 mg) på QT-/QTc-intervallet utvärderades i en placebokontrollerad och positivt kontrollerad (moxifloxacin 400 mg) crossover-studie på 40 friska frivilliga. Vid en dos som var 2,7 gånger den maximala rekommenderade dosen förlängde idelalisib inte QT-/QTc-intervallet (dvs. < 10 ms).

Klinisk effekt vid kronisk lymfatisk leukemi

Idelalisib i kombination med rituximab

Studie 312-0116 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie i fas 3 på 220 patienter med tidigare behandlad KLL som behövde behandling men som inte ansågs vara lämpliga för cytotoxisk kemoterapi. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få 8 cykler av rituximab (första cykeln vid 375 mg/m^2 kroppsyta [BSA], efterföljande cykler vid 500 mg/m^2 BSA) i kombination med antingen en oral placebo två gånger dagligen eller med idelalisib 150 mg två gånger dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Medianåldern var 71 år (intervall: 47 till 92) och 78,2 % av patienterna var över 65 år; 65,5 % var män och 90,0 % var kaukasier; 64,1 % hade Rai-stadium III eller IV och 55,9 % hade Binet-stadium C. De flesta patienterna hade negativa cytogenetiska prognostiska faktorer. 43,2 % hade deletion av kromosom 17p och/eller mutation i tumörprotein 53 (*TP53*) och 83,6 % hade omuterade gener för den variabla delen av immunglobulinets tunga kedja (*IGHV*). Mediantiden från diagnos av KLL till randomisering var 8,5 år. Patienterna hade en Cumulative Illness Ratio Scale (CIRS)-medianpoäng på 8. Medianantalet för tidigare behandlingar var 3,0. Nästan alla (95,9 %) patienter hade tidigare fått monoklonala antikroppar mot CD20. Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (*progression free survival*, PFS). Effektresultat sammanfattas i tabell 3 och 4. Kaplan-Meier-kurvan för PFS återfinns i figur 1.

Jämfört med rituximab + placebo gav behandling med idelalisib + rituximab statistiskt signifikanta och kliniskt meningsfulla förbättringar av fysiskt välbefinnande, socialt välbefinnande, funktionellt välbefinnande liksom av de leukemispecifika subskalorna i instrumentet *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia* (FACT-LEU), och statistiskt signifikanta och kliniskt meningsfulla förbättringar av ångest, depression och vanliga aktiviteter mätt med instrumentet *EuroQoL Five-Dimensions* (EQ-5D).

Tabell 3: Effektresultat från studie 312-0116

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

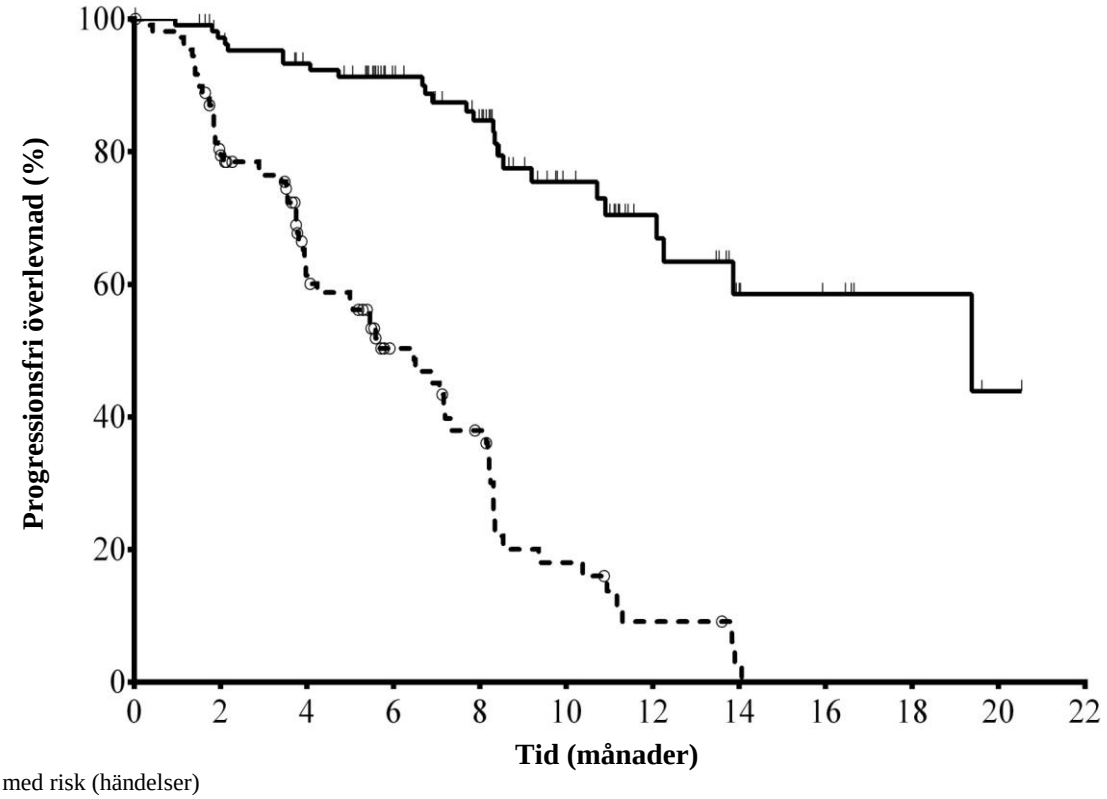
CI: konfidensintervall, R: rituximab; n: antal svarande patienter, N: antal patienter per grupp, NR: ej uppnått.
Analyserna av PFS, total svarsfrekvens (*overall response rate*, ORR) och frekvens av lymfkörtelsvar (*lymph node response rate*, LNR) baserades på utvärdering av en oberoende granskningskommitté (IRC).
* ORR definierades som andelen patienter som uppnådde ett komplett svar (*complete response*, CR) eller partiellt svar (*partial response*, PR) baserat på 2013 års NCCN-kriterier (National Comprehensive Cancer Network) och Cheson (2012).
** LNR definierades som andelen patienter som uppnådde en ≥ 50 % minskning av summan av produkterna för de största vinkelräta diametrarna (SPD) på indexlesioner. Endast patienter som hade bedömningar både vid baslinjen och ≥ 1 utvärderbar bedömning efter baslinjen inkluderades i denna analys.
^ Analys av total överlevnad (*overall survival*, OS) omfattar data från patienter som fått placebo + R i studie 312-0116 och därefter fått idelalisib i en förlängningsstudie, baserat på intent-to-treat-analys.

Tabell 4: Sammanfattning av PFS och svarsfrekvenser i förspecificerade subgrupper från studie 312-0116

		Idelalisib + R	Placebo + R
17p deletion/*TP53*-mutation		**N = 46**	**N = 49**
	PFS median (månader) (95 % CI)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
	Riskkvot (95 % CI)	0,13 (0,07; 0,27)	
	ORR (95 % CI)	84,8 % (71,1; 93,7)	12,2 % (4,6; 24,8)
Omuterad *IGHV*		**N = 91**	**N = 93**
	PFS median (månader) (95 % CI)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
	Riskkvot (95 % CI)	0,14 (0,08; 0,23)	
	ORR (95 % CI)	82,4 % (73,0; 89,6)	15,1 % (8,5; 24,0)
Ålder ≥ 65 år		**N = 89**	**N = 83**
	PFS median (månader) (95 % CI)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
	Riskkvot (95 % CI)	0,14 (0,08; 0,25)	
	ORR (95 % CI)	84,3 % (75,0; 91,1)	16,9 % (9,5; 26,7)

CI: konfidensintervall, R: rituximab; N: antal patienter per grupp, NR: ej uppnått

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för PFS från studie 312-0116 (intent-to-treat-population)



N med risk (händelser)

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)

Heldragen linje: idelalisib + R (N = 110), streckad linje: placebo + R (N = 110)
R: rituximab; N: antal patienter per grupp
Analysen av PFS baserades på utvärdering av en IRC. För patienter i gruppen med placebo + R inkluderar sammanfattningen data fram till den första doseringen av idelalisib i en förlängningsstudie.

Studie 101-08/99 rekryterade 64 patienter med tidigare obehandlad KLL, inklusive 5 patienter med småcelligt lymfocytärt lymfom (SLL). Patienterna fick idelalisib 150 mg två gånger dagligen och rituximab 375 mg/m^2 BSA per vecka för 8 doser. ORR var 96,9 % varav 12 CR (18,8 %) och 50 PR (78,1 %), inklusive 3 CR och 6 PR hos patienter med 17p-deletion och/eller *TP53*-mutation och 2 CR

och 34 PR hos patienter med omuterad *IGHV*. Medianduration för svar (*duration of response*, -DOR) har inte uppnåtts.

Idelalisib i kombination med ofatumumab

Studie 312-0119 var en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 3, med parallella grupper på 261 patienter med tidigare behandlad KLL som hade mätbar lymfadenopati, behövde behandling och som drabbades av KLL-progression < 24 månader efter avslut av den senaste tidigare behandlingen. Patienterna randomiserades 2:1 till att få idelalisib 150 mg två gånger dagligen och 12 infusioner av ofatumumab över 24 veckor eller enbart 12 infusioner av ofatumumab över 24 veckor. Den första infusionen av ofatumumab administrerades med dosen 300 mg och gavs fortsättningsvis med en dos på antingen 1 000 mg i gruppen som fick idelalisib + ofatumumab eller med en dos på 2 000 mg i gruppen som enbart fick ofatumumab, en gång i veckan för 7 doser och därefter var 4:e vecka för 4 doser. Idelalisib togs fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Medianåldern var 68 år (intervall: 61 till 74) och 64,0 % av patienterna var över 65 år; 71,3 % var män och 84,3 % var kaukasier; 63,6 % hade Rai-stadium III eller IV och 58,2 % hade Binet-stadium C. De flesta patienterna hade negativa cytogenetiska prognostiska faktorer: 39,5 % hade deletion av kromosom 17p och/eller *TP53*-mutation, och 78,5 % hade omuterade gener för den variabla delen av *IGHV*. Mediantiden sedan diagnos var 7,7 år. Patienterna hade en CIRS-median på 4. Medianantalet för tidigare behandlingar var 3,0. Det primära effektmåttet var PFS. Effektresultat sammanfattas i tabell 5 och 6. Kaplan-Meier-kurvan för PFS återfinns i figur 2.

Tabell 5: Effektresultat från studie 312-0119

		Idelalisib + O **N = 174**	**Ofatumumab** **N = 87**
PFS	Median (månader) (95 % CI)	16,3 (13,6; 17.8)	8,0 (5,7; 8,2)
	Riskkvot (95 % CI)	0,27 (0,19; 0,39)	
	P-värde	< 0,0001	
ORR*	n (%) (95 % CI)	131 (75,3 %) (68,2; 81,5)	16 (18,4 %) (10,9; 28,1)
	Oddskvot (95 % CI)	15,94 (7,8; 32,58)	
	P-värde	< 0,0001	
LNR**	n/N (%) (95 % CI)	153/164 (93,3 %) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9 %) (1,4; 12,2)
	Oddskvot (95 % CI)	486,96 (97,91; 2 424,85)	
	P-värde	< 0,0001	
OS	Median (månader) (95 % CI)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,9; NR)
	Riskkvot (95 % CI)	0,74 (0,44; 1,25)	
	P-värde	0,27	

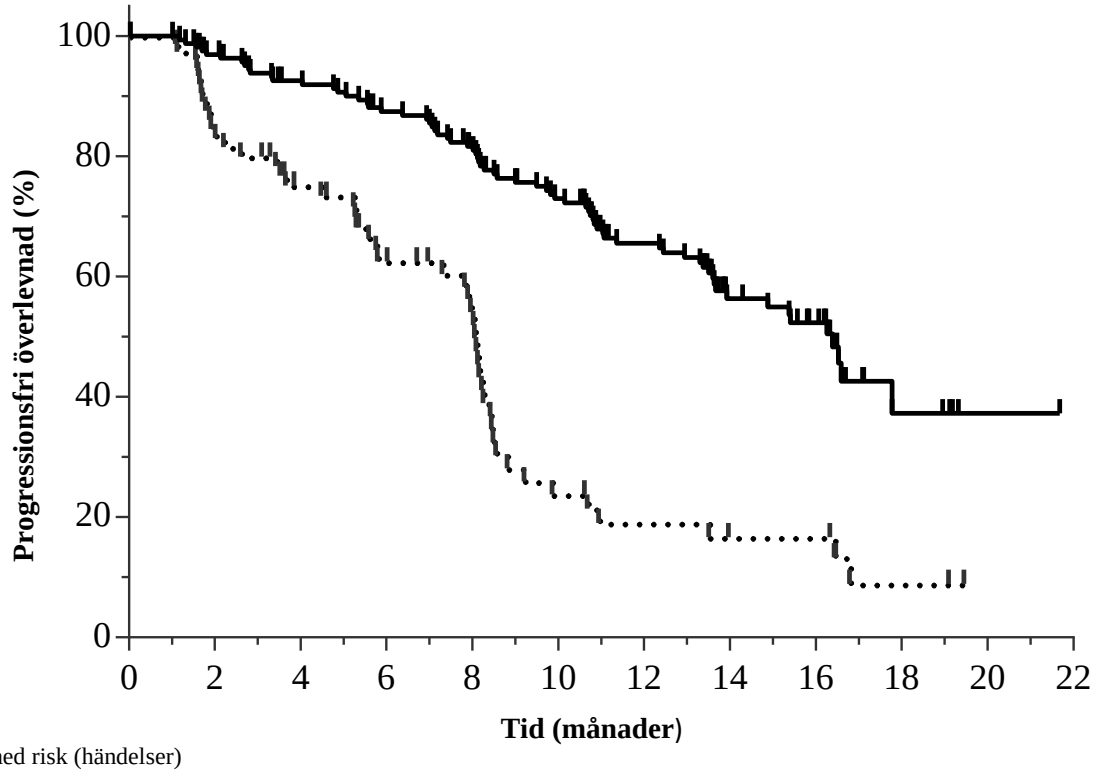
CI: konfidensintervall; O: ofatumumab; n: antal svarande patienter; N: antal patienter per grupp, NR: ej uppnått.
Analyserna av PFS, total svarsfrekvens (*overall response rate*, ORR) och frekvens av lymfkörtelsvar (*lymph node response rate*, LNR) baserades på utvärdering av en oberoende granskningskommitté (IRC).
* ORR definierades som andelen patienter som uppnådde ett komplett svar (*complete response*, CR) eller partiellt svar (*partial response*, PR) och som bibehöll sitt svar i minst 8 veckor.
** LNR definierades som andelen patienter som uppnådde en ≥ 50 % minskning av summan av produkterna för de största vinkelräta diametrarna på indexlesioner. Endast patienter som hade bedömningar både vid baslinjen och ≥ 1 utvärderbar bedömning efter baslinjen inkluderades i denna analys.

Tabell 6: Sammanfattning av PFS och svarsfrekvenser i förspecificerade subgrupper från studie 312-0119

		Idelalisib + O	Ofatumumab
17p deletion/*TP53*-mutation		**N = 70**	**N = 33**
	PFS median (månader) (95 % CI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
	Riskkvot (95 % CI)	0,32 (0,18; 0,57)	
	ORR (95 % CI)	72,9 % (60,9; 82,8)	15,2 % (5,1; 31,9)
Omuterad *IGHV*		**N = 137**	**N = 68**
	PFS median (månader) (95 % CI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
	Riskkvot (95 % CI)	0,25 (0,17; 0,38)	
	ORR (95 % CI)	74,5 % (66,3; 81,5)	13,2 % (6,2; 23,6)
Ålder ≥ 65 år		**N = 107**	**N = 60**
	PFS median (månader) (95 % CI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
	Riskkvot (95 % CI)	0,30 (0,19; 0,47)	
	ORR (95 % CI)	72,0 % (62,5; 80,2)	18,3 % (9,5; 30,4)

CI: konfidensintervall; O: ofatumumab; N: antal patienter per grupp

Figur 2: Kaplan-Meier-kurva för PFS från studie 312-0119 (intent-to-treat-population)



N med risk (händelser)

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)

Heldragen linje: idelalisib + O (N = 174), streckad linje: ofatumumab (N = 87)
O: ofatumumab; N: antal patienter per grupp

Klinisk effekt vid follikulärt lymfom

Säkerheten och effekten för idelalisib bedömdes i en enkelarmad, klinisk multicenterstudie (studie 101-09) utförd på 125 patienter med indolent B-cells non-Hodgkins lymfom (iNHL, inkluderande: FL, n = 72; SLL, n = 28; lymfoplasmacytärt lymfom/Waldenströms makroglobulinemi [LPL/WM], n = 10; och marginalzonslymfom [MZL], n = 15). Samtliga patienter var refraktära mot

rituximab och 124 av 125 patienter var refraktära mot minst ett alkylerande medel. Etthundratolv (89,6 %) patienter var refraktära mot den senaste regimen före registrering i studien.

Av de 125 rekryterade patienterna var 80 (64 %) män, medianåldern var 64 år (intervall: 33 till 87) och 110 (89 %) var kaukasier. Patienterna fick 150 mg idelalisib oralt två gånger dagligen fram till tecken på sjukdomsprogression eller tecken på oacceptabel toxicitet.

Primärt effektmått var ORR definierat som andelen patienter som uppnådde ett CR eller PR (baserat på *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [Cheson]) och för patienter med Waldenströms makroglobulinemi ett mindre svar (MR) (baserat på *Response Assessment for Waldenström Macroglobulinaemia* [Owen]). DOR var ett sekundärt effektmått och definierades som tiden från det första dokumenterade svaret (CR, PR eller MR) till den första dokumentationen av sjukdomsprogression eller död av någon orsak. Effektresultaten sammanfattas i tabell 7.

Tabell 7: Sammanfattning av svar hos patienter med FL behandlade med idelalisib (IRC:s bedömning)

Karakteristika	Studiepatienter n (%)
ORR (follikulärt lymfom)* 95 % CI	39 (54,2) 42,0-66,0
ORR (samtliga patienter)* 95 % CI	71 (56,8) 47,6-65,6
Svarskategori (follikulärt lymfom)*	
CR	6 (8,3)
PR	33 (45,8)

CI: konfidensintervall; n: antal svarande patienter
* Svar fastställdes av en oberoende granskningskommitté (IRC) där ORR = komplett svar (CR) + partiellt svar (PR).

Median-DOR för samtliga patienter var 12,5 månader (12,5 månader för patienter med SLL och ej uppnådd för patienter med FL, LPL/WM eller MZL). Av de 122 patienterna med mätbara lymfkörtlar både vid baslinjen och efter baslinjen uppnådde 67 patienter (54,9 %) en ≥ 50 % minskning av summan av produkterna av diametrarna (SPD) på indexlesioner jämfört med baslinjen. Av de patienter som inte svarade hade 10 (8,0 %) progressiv sjukdom som bästa svar och 2 (1,6 %) kunde inte utvärderas. Medianvärdet för OS, inklusive långvarig uppföljning för alla 125 patienter var 20,3 månader.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för idelalisib för en eller flera grupper av den pediatriska populationen vid behandling av mogna B-cellsneoplasier (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Efter oral administrering av en enkeldos idelalisib observerades maximala plasmakoncentrationer 2 till 4 timmar efter dosering postprandialt och efter 0,5 till 1,5 timmar efter dosering i fasta.

Efter administrering av 150 mg idelalisib två gånger dagligen var genomsnittet (intervall) för C_{max} och AUC vid steady-state 1 953 (272; 3 905) ng/ml och 10 439 (2 349; 29 315) ng•h/ml för idelalisib respektive 4 039 (669; 10 897) ng/ml och 39 744 (6 002; 119 770) ng•h/ml för GS-563117. Plasmaexponeringen (C_{max} och AUC) för idelalisib är ungefär dosproportionell mellan 50 mg och 100 mg och mindre än dosproportionell över 100 mg.

Effekt av föda
I förhållande till fasta resulterade administrering av en tidig kapselformulering av idelalisib med en fettrik måltid inte i någon förändring av C_{max} men en ökning av medel-AUC_{inf} på 36 %. Idelalisib kan administreras med eller utan föda.

Distribution
Idelalisib är till 93-94 % bundet till humana plasmaproteiner vid kliniskt observerade koncentrationer. Den genomsnittliga koncentrationskvoten blod/plasma var cirka 0,5. Den synbara distributionsvolymen för idelalisib (medelvärde) var cirka 96 l.

Metabolism
Idelalisib metaboliseras huvudsakligen via aldehydoxidas och i mindre grad via CYP3A och UGT1A4. Den primära och enda cirkulerande metaboliten, GS-536116, är inaktiv mot PI3Kδ.

Eliminering
Idelalisibs terminala halveringstid i elimineringsfasen var 8,2 (intervall: 1,9; 37,2) timmar och synbar clearance för idelalisib var 14,9 (intervall: 5,1; 63,8) l/h efter oral administrering av 150 mg idelalisib två gånger dagligen. Efter en oral enkeldos av 150 mg av [^{14}C]-märkt idelalisib utsöndrades cirka 78 % och 15 % i feces respektive urin. Oförändrat idelalisib stod för 23 % av den totala radioaktivitet som återvanns i urin över 48 timmar och 12 % av den totala radioaktivitet som återvanns i feces över 144 timmar.

Interaktionsdata *in vitro*
In vitro-data indikerar att idelalisib inte är en hämmare av de metaboliserande enzymerna CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A eller UGT1A1 eller transportörerna OAT1, OAT3 eller OCT2.

GS-563117 är inte en hämmare av de metaboliserande enzymerna CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller UGT1A1 eller transportörerna P-gp, BCRP, OAPT1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT2.

Särskilda populationer
Kön och etnicitet
Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att kön och etnicitet inte har någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för idelalisib eller GS-563117.

Äldre
Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att ålder inte har någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för idelalisib eller GS-563117, inklusive hos äldre patienter (65 år och äldre) jämfört med yngre patienter.

Nedsatt njurfunktion
En studie av farmakokinetik och säkerhet för idelalisib gjordes på friska frivilliga och patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl 15 till 29 ml/min). Efter en enkeldos av 150 mg observerades inga kliniskt relevanta förändringar i exponeringen för idelalisib eller GS-563117 hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga.

Nedsatt leverfunktion
En studie av farmakokinetik och säkerhet för idelalisib gjordes på friska frivilliga och patienter med måttligt (Child-Pugh klass B) eller gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion. Efter en enkeldos av 150 mg var AUC (totalt, dvs. bundet plus obundet) för idelalisib ~60 % högre vid måttlig och grav nedsättning jämfört med matchade kontroller. Efter beräkning av skillnader i proteinbindning var AUC för idelalisib (obundet) ~80 % (1,8 gånger) högre vid måttligt nedsatt leverfunktion och ~152 % (2,5 gånger) högre vid gravt nedsatt leverfunktion jämfört med matchande kontroller.

Pediatrisk population
Farmakokinetiken för idelalisib hos pediatriska patienter har inte fastställts (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering
Idelalisib framkallade förlust av lymfoid vävnad i mjälten, tymus, lymfkörtlar och tarmassocierad lymfvävnad. Generellt påverkades B-lymfocytberoende områden mer än T-lymfocytberoende områden. Hos råtta har idelalisib potentialen att hämma T-beroende antikroppssvar. Idelalisib hämmade emellertid inte det normala värdsvaret på *Staphylococcus aureus* och förvärrade inte cyklofosfamids benmärgshämmande effekt. Idelalisib anses inte ha en bred immunhämmande aktivitet.

Idelalisib framkallade inflammatoriska förändringar hos både råtta och hund. I studier upp till 4 veckor på råtta och hund observerades levernekros vid 7 respektive 5 gånger exponeringen hos människa baserat på AUC. Förhöjningar av serumtransaminas korrelerade med levernekros hos hund men observerades inte hos råtta. Ingen nedsatt leverfunktion och inga kroniska förhöjningar av transaminaser observerades hos råtta eller hund i studier som pågick i 13 veckor och längre.

Gentoxicitet
Idelalisib inducerade inte mutationer i mikrobiell mutagenesanalyse (Ames), var inte klastogent i *in vitro*-analys av kromosomavvikelser med användning av humana lymfocyter från perifert blod, och var inte gentoxiskt i *in vivo*-mikrokärntest på råtta.

Karcinogenocitet
Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med idelalisib.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet
I en studie av embryofetal utveckling på råtta observerades ökad postimplantationsförlust, missbildningar (avsaknad av kaudala kotor och i vissa fall även sakrala kotor), skelettutvecklingsvariationer och lägre fetala kroppsvikter. Missbildningar observerades vid exponeringar från 12 gånger exponeringen hos människa baserat på AUC. Effekter på embryofetal utveckling undersöktes inte i en andra art.

Degenerering av sädeskanalerna i testiklarna observerades i 12- till 13-veckorsstudier av toxicitet vid upprepad dosering på hund och råtta men inte i studier som pågick i 26 veckor och längre. I en fertilitetsstudie på hanråtta observerades minskning av bitestikel- och testikelvikt men inga ogynnsamma effekter på parnings- eller fertilitetsparametrar och ingen degenerering eller förlust vad avser spermatogenes observerades. Honråttors fertilitet påverkades inte.

Fototoxicitet
Utvärdering av risken för fototoxicitet i den embryonala murina fibroblastcellinjen BALB/c 3T3 var ofullständig för idelalisib på grund av cytotoxicitet i *in vitro*-analysen. Huvudmetaboliten, GS-563117, kan öka fototoxicitet när celler samtidigt utsätts för UVA-ljus. Det finns en potentiell risk att idelalisib, via sin huvudmetabolit, GS-563117, kan orsaka fotosensitivitet hos behandlade patienter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Mikrokristallin cellulosa
Hydroxypropylcellulosa (E463)
Kroskarmellosnatrium
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Filmdragering
Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1521)
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska tillverkad av högdensitetspolyeten (HDPE) med en barnskyddande förslutning av polypropylen innehållande 60 filmdragerade tabletter och en vaddspiral av polyester.

Varje kartong innehåller 1 flaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/938/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 september 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 8 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	**Förfallodatum**
Sökanden ska lämna in den slutliga studierapporten för förlängningsstudien i fas 3 GS-US-312-0117, för att utvärdera effekten och säkerheten för idelalisib (GS-1101) i kombination med rituximab för tidigare behandlad KLL. Uppdateringar av PFS; OS och duration för svar hos patienter med eller utan 17p-deletion/*TP53*-mutation och hela populationen ska lämnas in.	31 december 2017
Sökanden ska lämna in den slutliga studierapporten för fas 2-studien 101-09, för att utvärdera effekten och säkerheten för idelalisib hos patienter med indolent B-cells NHL refraktärt mot rituximab och alkylerande medel. Uppdateringar av säkerhets- och effektresultat inklusive total överlevnad och uppdateringar av analyserna av patienter med lymfopeni vid baslinjen ska lämnas in.	31 december 2016
Sökanden ska lämna in den slutliga studierapporten från förlängningsstudien 101-99.	30 september 2017

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zydelig 100 mg filmdragerade tabletter
idelalisib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg idelalisib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller para-orange (E110), se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/938/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Zydelig 100 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zydelig 100 mg filmdragerade tabletter
idelalisib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg idelalisib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller para-orange (E110), se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/938/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zydelig 150 mg filmdragerade tabletter
idelalisib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg idelalisib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/938/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Zydelig 150 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zydelig 150 mg filmdragerade tabletter
idelalisib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg idelalisib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/938/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Zydelig 100 mg filmdragerade tabletter
idelalisib

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zydelig är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zydelig
3. Hur du tar Zydelig
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zydelig ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zydelig är och vad det används för

Zydelig är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen idelalisib. Det verkar genom att blockera effekterna av ett enzym inblandat i förökning och överlevnad av vissa vita blodkroppar som kallas lymfocyter. Eftersom detta enzym är överaktiverat i vissa cancerösa vita blodkroppar dödar och minskar Zydelig antalet cancerceller genom att blockera enzymet.

Zydelig kan användas för behandling av två olika cancerformer:

Kronisk lymfatisk leukemi
Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en form av cancer i en typ av vita blodkroppar som kallas B-lymfocyter. Vid den här sjukdomen förökar sig lymfocyterna för snabbt och lever för länge, så att det blir för många av dem som cirkulerar i blodet.

Vid KLL används behandling med Zydelig i kombination med ett annat läkemedel (rituximab eller ofatumumab) hos patienter som har vissa högriskfaktorer eller hos patienter vars cancer har återkommit efter minst en tidigare behandling.

Follikulärt lymfom
Follikulärt lymfom (FL) är en form av cancer i en typ av vita blodkroppar som kallas B-lymfocyter Vid follikuärt lymfom förökar sig B-lymfocyterna för snabbt och lever för länge, så att det blir för många av dem i lymfkörtlarna. Vid FL används Zydelig ensamt hos patienter vars cancer inte har svarat på behandling med två tidigare cancerbehandlingar.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zydelig

Ta inte Zydelig
- om du är **allergisk** mot idelalisib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
  → **Tala med läkare** om detta gäller dig.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du tar Zydelig. Tala om för läkare:
- om du har leverbesvär
- om du har några andra medicinska tillstånd eller sjukdomar (särskilt en infektion eller feber).

Allvarliga och dödliga infektioner har förekommit hos patienter som tagit Zydelig. Du ska ta ytterligare läkemedel som läkaren ger dig medan du tar Zydelig för att förebygga en typ av infektion. Läkaren kommer att kontrollera dig för tecken på infektion. Tala omedelbart om för läkaren om du blir sjuk (särskilt om du får feber, hosta eller andningssvårigheter) medan du tar Zydelig.

Du kommer att få lämna blodprov regelbundet före och under behandling med Zydelig. Detta görs för att kontrollera att du inte har en infektion, att levern fungerar som den ska och att du har normalt antal blodkroppar. Om det är nödvändigt kan läkaren besluta att stoppa behandlingen under en tid innan behandlingen startas igen med samma eller en lägre dos. Läkaren kan också beesluta att stoppa behandlingen med Zydelig permanent.

Zydelig kan orsaka allvarlig diarré. Tala omedelbart med läkare vid första tecknet på diarré.

Zydelig kan orsaka lunginflammation. Tala omedelbart om för läkare:
- om du får ny eller förvärrad hosta
- om du har andnöd eller andningssvårigheter.

Allvarliga hudåkommer med blåsor har rapporterats hos vissa personer som har fått Zydelig samtidigt som de har fått andra läkemedel som är kända för att orsaka dessa potentiellt livshotande åkommor. Blåsor kan även förekomma i slemhinnan i munnen, könsorganet och/eller ögonen. Hudfjällning kan leda till allvarlig infektion. Tala omedelbart om för läkare:
- om du får rodnad och blåsor på huden
- om du får svullnad och blåsor i slemhinnan i munnen, könsorganet och/eller ögonen.

Barn och ungdomar
Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Zydelig
Zydelig ska inte användas tillsammans med något annat läkemedel om inte läkaren har sagt att det är säkert att göra det.

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta är oerhört viktigt eftersom användning av fler än ett läkemedel samtidigt kan förstärka eller försvaga deras effekt.

Intag av Zydelig med vissa andra läkemedel kan leda till att läkemedlen inte fungerar som de ska eller till att vissa biverkningar blir värre. Tala särskilt om för läkaren om du tar något av följande:

- **alfuzosin**, ett läkemedel som används för att behandla förstorad prostata
- **dabigatran, warfarin,** läkemedel som används för att tunna ut blodet
- **amiodaron, bepridil, disopyramid, lidokain, kinidin**, läkemedel som används för att behandla hjärtproblem
- **dihydroergotamin, ergotamin,** läkemedel som används för att behandla migränhuvudvärk

- **cisaprid,** ett läkemedel som används för att lindra vissa magproblem
- **pimozid,** ett läkemedel som används för att behandla onormala tankar eller känslor
- **midazolam, triazolam,** när det tas via munnen för att hjälpa dig sova och/eller minska ångest
- **quetiapin**, ett läkemedel som används för att behandla schizofreni, bipolär sjukdom och egentlig depression
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin,** läkemedel som används för att behandla högt blodtryck och hjärtproblem
- **bosentan,** ett läkemedel som avänds för att behandla pulmonell arteriell hypertension
- **sildenafil, tadalafil,** läkemedel som används för att behandla impotens och pulmonell hypertension, en lungsjukdom som gör det svårt att andas
- **budesonid, flutikason,** läkemedel som används för att behandla hösnuva och astma, och **salmeterol,** som används för att behandla astma
- **rifabutin,** ett läkemedel som används för att behandla bakteriella infektioner, t.ex.tuberkulos
- **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol,** läkemedel som används för att behandla svampinfektioner
- **boceprevir, telaprevir,** läkemedel som används för att behandla hepatit C
- **karbamazepin, S-mefenytoin, fenytoin,** läkemedel som används för att förhindra krampanfall
- **rifampicin,** ett läkemedel som används för att förhindra och behandla tuberkulos och andra infektioner
- **johannesört** (*Hypericum perforatum*), ett växtbaserat läkemedel som används för depression och ångest
- **alfentanil, fentanyl, metadon, buprenorfin/naloxon,** läkemedel som används för smärtlindring
- **ciklosporin, sirolimus, takrolimus,** läkemedel som används för att kontrollera kroppens immunsvar efter transplantation
- **kolchicin,** ett läkemedel som används för att behandla gikt
- **trazodon,** ett läkemedel som används för att behandla depression
- **buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem,** läkemedel som används för att behandla sjukdomar i nervsystemet
- **dasatinib, nilotinib, paklitaxel, vinblastin, vinkristin,** läkemedel som används för att behandla cancer
- **orala eller implanterade hormonella preventivmedel,** används för att förhindra graviditet
- **klaritromycin, telitromycin,** läkemedel som används för att behandla bakteriella infektioner
- **atorvastatin, lovastatin, simvastatin,** läkemedel som används för att sänka kolesterol.

Zydelig kan förskrivas i kombination med andra läkemedel för behandling av KLL. Det är mycket viktigt att du även läser de bipacksedlar som medföljer dessa läkemedel.

Kontakta läkare om du har några frågor om något av dina läkemedel.

Graviditet och amning

- **Zydelig ska inte användas under graviditet.** Det finns ingen information om säkerheten för detta läkemedel hos gravida kvinnor.
- **Använd en säker preventivmetod** för att förhindra att du blir gravid när du behandlas med Zydelig och under 1 månad efter den sista behandlingen.
- **Zydelig kan innebära att p-piller och implanterade hormonella preventivmedel inte fungerar lika bra**. Du måste använda ett barriärpreventivmedel som t.ex. kondom eller spiral när du tar Zydelig och under 1 månad efter den sista behandlingen.
- **Tala om för läkaren omedelbart om du blir gravid.**

Du ska inte amma när du tar Zydelig. Om du för närvarande ammar, tala med läkare innan du påbörjar behandling med Zydelig. Det är okänt om den aktiva substansen i Zydelig passerar över i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner
Det är inte troligt att Zydelig påverkar din förmåga att köra eller använda maskiner.

Zydelig innehåller para-orange (E110)
Tala om för läkaren om du är allergisk mot para-orange (E110). Zydelig innehåller para-orange (E110) som kan framkalla allergiska reaktioner.

3. Hur du tar Zydelig

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Rekommenderad dos är 150 mg via munnen två gånger per dag. Om du får vissa biverkningar kan läkaren emellertid sänka dosen till 100 mg två gånger per dag.

Zydelig kan tas med eller utan föda.

Svälj tabletten hel. Tugga eller krossa inte tabletten. Tala om för läkaren om du har problem med att svälja tabletter.

Om du har tagit för stor mängd av Zydelig
Om du av misstag tar mer än den rekommenderade dosen av Zydelig kan du löpa större risk att få biverkningar av detta läkemedel (se avsnitt 4 *Eventuella biverkningar*).

Kontakta omedelbart läkare eller närmaste akutmottagning för att få råd. Ta med dig flaskan och den här bipacksedeln så att du enkelt kan tala om vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Zydelig
Var noggrann med att inte glömma en dos av Zydelig. Om du glömmer att ta en dos med mindre än 6 timmar ska du ta den missade dosen omedelbart. Ta sedan nästa dos som vanligt. Om du glömmer att ta en dos med mer än 6 timmar, ska du vänta och ta nästa dos vid den vanliga tiden.

Sluta inte att ta Zydelig
Sluta inte att ta detta läkemedel om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga.

SLUTA ta Zydelig och sök omedelbart vård om du får något av följande:
- rodnad och blåsor på huden
- svullnad och blåsor i slemhinnan i munnen, könsorganet och/eller ögonen.

Övriga biverkningar

Mycket vanliga biverkningar
(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
- diarré/inflammation i tjocktarmen
- hudutslag
- minskat antal vita blodkroppar

- infektioner
- feber

Vanliga biverkningar
(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
- inflammation i lungorna

Blodprover kan också visa:
- förhöjda blodnivåer av leverenzymer eller fetter

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zydelig ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **Den aktiva substansen är** idelalisib. Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg idelalisib.

- **Övriga innehållsämnen är:**
  Tablettkärna:
  Mikrokristalllin cellulosa, hydroxypropylcellulosa (E463), kroskarmellosnatrium, natriumstärkelseglykolat, magnesiumstearat.

  Filmdragering:
  Polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), titandioxid (E171), talk (E553B), para-orange (E110).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De filmdragerade tabletterna är orange, ovala tabletter, präglade med ”GSI” på den ena sidan och med ”100” på den andra sidan.

Följande förpackningsstorlek är tillgänglig: ytterkartong innehållande 1 plastflaska med 60 filmdragerade tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning
Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu

Bipacksedel: Information till patienten

Zydelig 150 mg filmdragerade tabletter
idelalisib

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zydelig är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zydelig
3. Hur du tar Zydelig
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zydelig ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zydelig är och vad det används för

Zydelig är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen idelalisib. Det verkar genom att blockera effekterna av ett enzym inblandat i förökning och överlevnad av vissa vita blodkroppar som kallas lymfocyter. Eftersom detta enzym är överaktiverat i vissa cancerösa vita blodkroppar dödar och minskar Zydelig antalet cancerceller genom att blockera enzymet.

Zydelig kan användas för behandling av två olika cancerformer:

Kronisk lymfatisk leukemi
Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en form av cancer i en typ av vita blodkroppar som kallas B-lymfocyter. Vid den här sjukdomen förökar sig lymfocyterna för snabbt och lever för länge, så att det blir för många av dem som cirkulerar i blodet.

Vid KLL används behandling med Zydelig i kombination med ett annat läkemedel (rituximab eller ofatumumab) hos patienter som har vissa högriskfaktorer eller hos patienter vars cancer har återkommit efter minst en tidigare behandling.

Follikulärt lymfom
Follikulärt lymfom (FL) är en form av cancer i en typ av vita blodkroppar som kallas B-lymfocyter Vid follikuärt lymfom förökar sig B-lymfocyterna för snabbt och lever för länge, så att det blir för många av dem i lymfkörtlarna. Vid FL används Zydelig ensamt hos patienter vars cancer inte har svarat på behandling med två tidigare cancerbehandlingar.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zydelig

Ta inte Zydelig

- om du är **allergisk** mot idelalisib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
  → **Tala med läkare** om detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Zydelig. Tala om för läkare:

- om du har leverbesvär
- om du har några andra medicinska tillstånd eller sjukdomar (särskilt en infektion eller feber).

Allvarliga och dödliga infektioner har förekommit hos patienter som tagit Zydelig. Du ska ta ytterligare läkemedel som läkaren ger dig medan du tar Zydelig för att förebygga en typ av infektion. Läkaren kommer att kontrollera dig för tecken på infektion. Tala omedelbart om för läkaren om du blir sjuk (särskilt om du får feber, hosta eller andningssvårigheter) medan du tar Zydelig.

Du kommer att få lämna blodprov regelbundet före och under behandling med Zydelig. Detta görs för att kontrollera att du inte har en infektion, att levern fungerar som den ska och att du har normalt antal blodkroppar. Om det är nödvändigt kan läkaren besluta att stoppa behandlingen under en tid innan behandlingen startas igen med samma eller en lägre dos. Läkaren kan också beesluta att stoppa behandlingen med Zydelig permanent.

Zydelig kan orsaka allvarlig diarré. Tala omedelbart med läkare vid första tecknet på diarré.

Zydelig kan orsaka lunginflammation. Tala omedelbart om för läkare:

- om du får ny eller förvärrad hosta
- om du har andnöd eller andningssvårigheter.

Allvarliga hudåkommer med blåsor har rapporterats hos vissa personer som har fått Zydelig samtidigt som de har fått andra läkemedel som är kända för att orsaka dessa potentiellt livshotande åkommor. Blåsor kan även förekomma i slemhinnan i munnen, könsorganet och/eller ögonen. Hudfjällning kan leda till allvarlig infektion. Tala omedelbart om för läkare:

- om du får rodnad och blåsor på huden
- om du får svullnad och blåsor i slemhinnan i munnen, könsorganet och/eller ögonen.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Zydelig

Zydelig ska inte användas tillsammans med något annat läkemedel om inte läkaren har sagt att det är säkert att göra det.

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta är oerhört viktigt eftersom användning av fler än ett läkemedel samtidigt kan förstärka eller försvaga deras effekt.

Intag av Zydelig med vissa andra läkemedel kan leda till att läkemedlen inte fungerar som de ska eller till att vissa biverkningar blir värre. Tala särskilt om för läkaren om du tar något av följande:

- **alfuzosin**, ett läkemedel som används för att behandla förstorad prostata
- **dabigatran, warfarin,** läkemedel som används för att tunna ut blodet
- **amiodaron, bepridil, disopyramid, lidokain, kinidin**, läkemedel som används för att behandla hjärtproblem
- **dihydroergotamin, ergotamin,** läkemedel som används för att behandla migränhuvudvärk

- **cisaprid,** ett läkemedel som används för att lindra vissa magproblem
- **pimozid,** ett läkemedel som används för att behandla onormala tankar eller känslor
- **midazolam, triazolam,** när det tas via munnen för att hjälpa dig sova och/eller minska ångest
- **quetiapin**, ett läkemedel som används för att behandla schizofreni, bipolär sjukdom och egentlig depression
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin,** läkemedel som används för att behandla högt blodtryck och hjärtproblem
- **bosentan,** ett läkemedel som avänds för att behandla pulmonell arteriell hypertension
- **sildenafil, tadalafil,** läkemedel som används för att behandla impotens och pulmonell hypertension, en lungsjukdom som gör det svårt att andas
- **budesonid, flutikason,** läkemedel som används för att behandla hösnuva och astma, och **salmeterol,** som används för att behandla astma
- **rifabutin,** ett läkemedel som används för att behandla bakteriella infektioner, t.ex.tuberkulos
- **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol,** läkemedel som används för att behandla svampinfektioner
- **boceprevir, telaprevir,** läkemedel som används för att behandla hepatit C
- **karbamazepin, S-mefenytoin, fenytoin,** läkemedel som används för att förhindra krampanfall
- **rifampicin,** ett läkemedel som används för att förhindra och behandla tuberkulos och andra infektioner
- **johannesört** (*Hypericum perforatum*), ett växtbaserat läkemedel som används för depression och ångest
- **alfentanil, fentanyl, metadon, buprenorfin/naloxon,** läkemedel som används för smärtlindring
- **ciklosporin, sirolimus, takrolimus,** läkemedel som används för att kontrollera kroppens immunsvar efter transplantation
- **kolchicin,** ett läkemedel som används för att behandla gikt
- **trazodon,** ett läkemedel som används för att behandla depression
- **buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem,** läkemedel som används för att behandla sjukdomar i nervsystemet
- **dasatinib, nilotinib, paklitaxel, vinblastin, vinkristin,** läkemedel som används för att behandla cancer
- **orala eller implanterade hormonella preventivmedel,** används för att förhindra graviditet
- **klaritromycin, telitromycin,** läkemedel som används för att behandla bakteriella infektioner
- **atorvastatin, lovastatin, simvastatin,** läkemedel som används för att sänka kolesterol.

Zydelig kan förskrivas i kombination med andra läkemedel för behandling av KLL. Det är mycket viktigt att du även läser de bipacksedlar som medföljer dessa läkemedel.

Kontakta läkare om du har några frågor om något av dina läkemedel.

Graviditet och amning

- **Zydelig ska inte användas under graviditet.** Det finns ingen information om säkerheten för detta läkemedel hos gravida kvinnor.
- **Använd en säker preventivmetod** för att förhindra att du blir gravid när du behandlas med Zydelig och under 1 månad efter den sista behandlingen.
- **Zydelig kan innebära att p-piller och implanterade hormonella preventivmedel inte fungerar lika bra**. Du måste använda ett barriärpreventivmedel som t.ex. kondom eller spiral när du tar Zydelig och under 1 månad efter den sista behandlingen.
- **Tala om för läkaren omedelbart om du blir gravid.**

Du ska inte amma när du tar Zydelig. Om du för närvarande ammar, tala med läkare innan du påbörjar behandling med Zydelig. Det är okänt om den aktiva substansen i Zydelig passerar över i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner
Det är inte troligt att Zydelig påverkar din förmåga att köra eller använda maskiner.

3. Hur du tar Zydelig

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Rekommenderad dos är 150 mg via munnen två gånger per dag. Om du får vissa biverkningar kan läkaren emellertid sänka dosen till 100 mg två gånger per dag.

Zydelig kan tas med eller utan föda.

Svälj tabletten hel. Tugga eller krossa inte tabletten. Tala om för läkaren om du har problem med att svälja tabletter.

Om du har tagit för stor mängd av Zydelig
Om du av misstag tar mer än den rekommenderade dosen av Zydelig kan du löpa större risk att få biverkningar av detta läkemedel (se avsnitt 4 *Eventuella biverkningar*).

Kontakta omedelbart läkare eller närmaste akutmottagning för att få råd. Ta med dig flaskan och den här bipacksedeln så att du enkelt kan tala om vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Zydelig
Var noggrann med att inte glömma en dos av Zydelig. Om du glömmer att ta en dos med mindre än 6 timmar ska du ta den missade dosen omedelbart. Ta sedan nästa dos som vanligt. Om du glömmer att ta en dos med mer än 6 timmar, ska du vänta och ta nästa dos vid den vanliga tiden.

Sluta inte att ta Zydelig
Sluta inte att ta detta läkemedel om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga.

SLUTA ta Zydelig och sök omedelbart vård om du får något av följande:
- rodnad och blåsor på huden
- svullnad och blåsor i slemhinnan i munnen, könsorganet och/eller ögonen.

Övriga biverkningar

Mycket vanliga biverkningar
(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
- diarré/inflammation i tjocktarmen
- hudutslag
- minskat antal vita blodkroppar
- infektioner
- feber

Vanliga biverkningar
(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
- inflammation i lungorna

Blodprover kan också visa:
- förhöjda blodnivåer av leverenzymer eller fetter

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zydelig ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **Den aktiva substansen är** idelalisib. Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg idelalisib.

- **Övriga innehållsämnen är**:
  Tablettkärna:
  Mikrokristalllin cellulosa, hydroxypropylcellulosa (E463), kroskarmellosnatrium, natriumstärkelseglykolat, magnesiumstearat.

  Filmdragering:
  Polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), titandioxid (E171), talk (E553B), röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De filmdragerade tabletterna är rosa, ovala tabletter, präglade med ”GSI” på den ena sidan och med ”150” på den andra sidan.

Följande förpackningsstorlek är tillgänglig: ytterkartong innehållande 1 plastflaska med 60 filmdragerade tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning
Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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 11370

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

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

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

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

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 11370

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu