

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zydelig 100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg idelalisib.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 0,1 mg sunset yellow FCF (E110) (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Orange, oval, filmovertrukken tablet med dimensionerne 9,7 mm x 6,0 mm, påtrykt ”GSI” på den ene side og ”100” på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zydelig i kombination med et anti-CD20 monoklonalt antistof (rituximab eller ofatumumab) er indiceret til behandling af voksne patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL):

- som har fået mindst en tidligere behandling (se pkt. 4.4), eller
- som førstevalgsbehandling hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation, som ikke er egnede til at få andre behandlinger (se pkt. 4.4).

Zydelig er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med follikulært lymfom (FL), som er refraktært over for to tidligere behandlingsregimer (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Zydelig bør udføres af en læge med erfaring i anvendelsen af anticancerbehandling.

Dosering

Den anbefalede dosis af Zydelig er 150 mg, der tages oralt to gange dagligt. Behandlingen bør fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Hvis patienten glemmer en dosis Zydelig inden for 6 timer fra det tidspunkt den normalt tages, skal patienten tage den glemte dosis snarest muligt og genoptage det normale doseringsskema. Hvis en patient glemmer en dosis i mere end 6 timer, skal patienten ikke tage den glemte dosis, og blot genoptage det normale doseringsskema.

Dosismodifikation

Forhøjede levertransaminaser

Behandlingen med Zydelig skal pauseres i tilfælde af en grad 3 eller 4 aminotransferaseforhøjelse (alaninaminotransferase [ALAT]/aspartataminotransferase [ASAT] > 5 x øvre normalgrænse [ULN]).

Når værdierne er vendt tilbage til grad 1 eller derunder (ALAT/ASAT $\leq 3 \times$ ULN), kan behandlingen genoptages med 100 mg to gange dagligt.

Hvis hændelsen ikke vender tilbage, kan dosis igen øges til 150 mg to gange dagligt efter den behandlende læges skøn.

Hvis hændelsen vender tilbage, pauseres behandlingen med Zydelig indtil værdierne er vendt tilbage til grad 1 eller derunder, hvorefter en genstart med 100 mg to gange dagligt kan overvejes efter lægens skøn (se pkt. 4.4 og 4.8).

Diarré/colitis

Behandlingen med Zydelig skal pauseres i tilfælde af grad 3 eller 4 diarré/colitis. Når diarréen/colitisen er vendt tilbage til grad 1 eller derunder, kan behandlingen genoptages med 100 mg to gange dagligt. Hvis diarréen/colitisen ikke vender tilbage, kan dosis igen øges til 150 mg to gange dagligt efter den behandlende læges skøn (se pkt. 4.8).

Pneumonitis

Behandlingen med Zydelig skal pauseres i tilfælde af formodet pneumonitis. Efter restitution af pneumonitis og hvis forsættelse af behandlingen er hensigtsmæssigt, kan det overvejes at genstarte behandlingen med 100 mg to gange dagligt. Behandling med Zydelig skal seponeres permanent i tilfælde af moderat eller svær symptomatisk pneumonitis eller organiserende pneumoni (se pkt. 4.4 og 4.8).

Udslæt

Behandlingen med Zydelig skal pauseres i tilfælde af grad 3 eller 4 udslæt. Når udslættet er vendt tilbage til grad 1 eller derunder, kan behandlingen genoptages med 100 mg to gange dagligt. Hvis udslættet ikke vender tilbage, kan dosis igen øges til 150 mg to gange dagligt efter den behandlende læges skøn (se pkt. 4.8).

Neutropeni

Behandlingen med Zydelig skal pauseres hos patienter, så længe patientens absolutte neutrofiltal (ANC) er under 500 pr. mm^3 . ANC bør monitoreres mindst én gang ugentligt, indtil ANC er ≥ 500 pr. mm^3 , hvorefter behandlingen kan genoptages med 100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.4).

ANC 1.000 til $< 1.500/\text{mm}^3$	ANC 500 til $< 1.000/\text{mm}^3$	ANC $< 500/\text{mm}^3$
Fortsæt Zydelig-dosering.	Fortsæt Zydelig-dosering. Monitorér ANC mindst én gang ugentligt.	Afbryd Zydelig-dosering. Monitorér ANC mindst én gang ugentligt, indtil ANC $\geq 500/\text{mm}^3$, hvorefter Zydelig-doseringen kan genoptages med 100 mg to gange dagligt.

Specielle patientpopulationer

Ældre

Specifik dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (i alderen ≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let-, moderat- eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig når behandlingen med Zydelig påbegyndes for patienter med let- eller moderat nedsat leverfunktion, men det anbefales at intensivere overvågning for bivirkninger (se pkt 4.4 og 5.2).

Der er utilstrækkelige data til at give dosisbefalinger for patienter med svært nedsat leverfunktion. Der bør derfor udvises forsigtighed når Zydelig administreres til denne population, og det anbefales at intensivere overvågning for bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Zydelligs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Zydelig er til oral anvendelse. Patienterne skal instrueres i at sluge tabletten hel. Den filmovertrukne tablet må ikke tygges eller knuses. Den filmovertrukne tablet kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Alvorlige infektioner

Der bør ikke initieres behandling med Zydelig hos patienter med nogen form for evidens for aktuel systemisk bakterie-, svampe- eller virusinfektion.

Der er forekommet alvorlige og dødelige infektioner med idelalisib, herunder opportunistiske infektioner, som f.eks. *pneumocystis jirovecii* pneumoni (PJP) og cytomegalovirus (CMV). Profylaktisk behandling for PJP skal gives til alle patienter under hele behandlingen med idelalisib og i en periode på 2 til 6 måneder efter seponering. Varigheden af profylakse efter behandling skal baseres på en klinisk vurdering, eventuelt under hensyntagen til patientens risikofaktorer såsom samtidig kortikosteroidbehandling og forlænget neutropeni (se pkt. 4.8).

Patienterne skal monitoreres for respiratoriske tegn og symptomer under hele behandlingsforløbet. Patienterne skal informeres om straks at rapportere nye respiratoriske symptomer.

Regelmæssig klinisk og laboratoriemæssig monitorering for CMV-infektion anbefales hos patienter med positiv CMV-serologi ved påbegyndelse af idelalisib eller med anden evidens for CMV-infektion i anamnesen. Patienter med CMV-viræmi uden medfølgende kliniske tegn på CMV-infektion skal overvåges nøje. For patienter med evidens for CMV-viræmi og kliniske tegn på CMV-infektion skal midlertidig afbrydelse af idelalisib, indtil infektionen er ophørt, overvejes. Hvis fordelene ved genoptagelse af idelalisib-behandling vurderes at opveje risiciene, skal forebyggende CMV-behandling overvejes.

Tilfælde af progressiv multifocal leukoencephalopati (PML) er blevet rapporteret efter brug af idelalisib i forbindelse med tidligere eller samtidige immunosuppressive behandlinger, der er blevet forbundet med PML. Læger bør overveje PML i differentialdiagnosen hos patienter med nye eller forværrende neurologiske, kognitive eller adfærdsmæssige tegn eller symptomer. Hvis der er mistanke om PML, skal relevante diagnostiske vurderinger udføres, og behandlingen skal stilles i bero, indtil PML er udelukket. Hvis der er nogen tvivl, skal henvisning til en neurolog og relevante diagnostiske tiltag til PML, herunder MR-scanning helst med kontraststof, test af cerebrospinalvæske for JC viral DNA og gentagne neurologiske vurderinger overvejes.

Neutropeni

Behandlingsrelateret neutropeni af grad 3 eller 4, herunder febril neutropeni, er forekommet i patienter behandlet med idelalisib. Alle patienter skal have deres blodtal monitoreret mindst hver 14. dag i de første 6 måneder af behandlingen med idelalisib og mindst én gang ugentligt hos patienter med et ANC på under 1.000 pr. mm³ (se pkt. 4.2).

Hepatotoksicitet

Der er blevet observeret forhøjelser af ALAT og ASAT af grad 3 og 4 (> 5 x ULN) i kliniske studier med idelalisib. Der er desuden blevet rapporteret hepatocellulær leverskade, herunder leversvigt. Forhøjede levertransaminaser blev generelt observeret inden for de første 12 ugers behandling og var reversible ved dosisafbrydelse (se pkt. 4.2). Af patienter, som genoptog behandlingen med idelalisib ved en lavere dosis, oplevede 26 % recidiv af forhøjelserne i ALAT og ASAT. Behandlingen med Zydelig skal pauseres i tilfælde af grad 3 eller 4 forhøjelser i ALAT/ASAT, og leverfunktionen skal overvåges. Behandlingen kan genoptages ved en lavere dosis, når værdierne er vendt tilbage til grad 1 eller derunder (ALAT/ASAT ≤ 3 x ULN).

ALAT, ASAT og totalt bilirubin skal overvåges hos alle patienter hver 2. uge i de første 3 måneder af behandlingen, og siden efter klinisk vurdering. Hvis der observeres forhøjelser af grad 2 eller derover i ALAT og/eller ASAT, skal patienternes ALAT, ASAT og totalt bilirubin overvåges ugentligt, indtil de vender tilbage til grad 1 eller derunder.

Diarré/colitis

Tilfælde af svær lægemiddelrelateret colitis forekom relativt sent (måneder) efter behandlingsstart, til tider med hurtig forværring, men gik væk i løbet af et par uger efter dosisafbrydelse og yderligere symptomatisk behandling (f.eks. anti-inflammatoriske stoffer, såsom enterisk budesonid).

Der er meget begrænset erfaring med behandling af patienter, hvis anamnese inkluderer inflammatorisk tarmsygdom.

Pneumonitis og organiserende pneumoni

Tilfælde af pneumonitis og organiserende pneumoni (nogle med dødelig udgang) er blevet rapporteret med idelalisib. Hos patienter, der får alvorlige lungehændelser bør idelalisib afbrydes, og patienten vurderes for en forklarende ætiologi. Ved diagnosticering af enten moderat eller svær symptomatisk pneumonitis eller organiserende pneumoni, bør der indledes hensigtsmæssig behandling, og idelalisib skal seponeres permanent.

Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse

Tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) med dødelig udgang er blevet rapporteret, når idelalisib blev administreret samtidigt med andre lægemidler forbundet med disse syndromer. Ved formodning om SJS eller TEN, bør idelalisib straks seponeres, og patienten bør behandles i overensstemmelse hermed.

CYP3A-inducere

Eksponeringen for idelalisib kan reduceres ved administration sammen med CYP3A-inducere, såsom rifampicin, phenytoin, prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*) eller carbamazepin. Da en reduktion af plasmakoncentrationen af idelalisib kan føre til nedsat virkning, bør det undgås at administrere Zydelig sammen med moderate eller stærke CYP3A-inducere (se pkt. 4.5).

CYP3A-substrater

Idelalisibs primære metabolit, GS-563117, er en kraftig CYP3A4-hæmmer. Derfor har idelalisib potentialet til at påvirke andre lægemidler, der metaboliseres af CYP3A, som kan føre til øgede serumkoncentrationer af det andet produkt (se pkt. 4.5). Når idelalisib administreres sammen med andre lægemidler, henvises til produktresuméerne (SPC'er) for de andre præparater for anbefalinger angående administration sammen med CYP3A4-hæmmere. Samtidig behandling med idelalisib og CYP3A-substrater med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (f.eks. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, quinidin, ergotamin, dihydroergotamin, quetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam) bør undgås, og der bør om muligt anvendes andre lægemidler, som er mindre følsomme over for CYP3A4-hæmning.

Nedsat leverfunktion

Det anbefales at intensivere overvågning for bivirkninger hos patienter med nedsat leverfunktion, da eksponeringen forventes at være øget i denne population, især hos patienter med svært nedsat

leverfunktion. Der blev ikke inkluderet nogen patienter med svært nedsat leverfunktion i kliniske studier af idelalisib. Der rådes til forsigtighed, når Zydelig administreres til denne population.

Kronisk hepatitis

Idelalisib er ikke blevet undersøgt hos patienter med kronisk aktiv hepatitis, herunder viral hepatitis. Der rådes til forsigtighed, når Zydelig administreres til patienter med aktiv hepatitis.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende meget sikker kontraception, mens de tager idelalisib og i 1 måned efter behandlingsophør (se pkt. 4.6). Kvinder, der bruger hormonel kontraception skal tilføje en barrieremetode, som ekstra kontraception da det aktuelt er ukendt, om idelalisib kan reducere effektiviteten af hormonel kontraception.

Hjælpstoffer

Zydelig indeholder azo-farvestoffet sunset yellow FCF (E110), som kan medføre allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Idelalisib metaboliseres primært via aldehydoxidase, og i mindre grad via CYP3A og glukuronidation (UGT1A4). Den primære metabolit er GS-563117, som ikke er farmakologisk aktiv. Idelalisib og GS-563117 er substrater af P-gp og BCRP.

Virkning af andre lægemidler på idelalisibs farmakokinetik

CYP3A-inducere

Et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie fandt at administration af en enkeltdosis 150 mg idelalisib sammen med rifampicin (en kraftig CYP3A-inducer) førte til en ~75 % reduktion i idelalisib AUC_{inf} . Administration af Zydelig sammen med moderate eller stærke CYP3A-inducere, såsom rifampicin, phenytoin, prikbladet perikon eller carbamazepin bør undgås, da det kan føre til nedsat virkning (se pkt. 4.4).

CYP3A/P-gp-hæmmere

Et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie fandt at administration af en enkeltdosis 400 mg idelalisib sammen med 400 mg ketoconazol én gang dagligt (en kraftig CYP3A-, P-gp- og BCRP-hæmmer) førte til en 26 % forhøjelse i C_{max} og en 79 % forhøjelse i AUC_{inf} for idelalisib. En indledende dosisjustering af idelalisib anses ikke for at være nødvendig ved administration sammen med CYP3A/P-gp-hæmmere, men det anbefales at intensivere overvågning for bivirkninger.

Virkning af idelalisib på andre lægemidlers farmakokinetik

CYP3A-substrater

Idelalisibs primære metabolit, GS-563117, er en kraftig CYP3A-hæmmer. Et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie fandt at administration af idelalisib sammen med midazolam (et følsomt CYP3A-substrat) førte til en ~140 % forhøjelse i C_{max} og en ~440 % forhøjelse i AUC_{inf} for midazolam på grund af CYP3A-hæmning af GS-563117. Administration af idelalisib sammen med CYP3A-substrater kan øge deres systemiske eksponeringer og øge eller forlænge deres terapeutiske aktivitet og bivirkninger. *In vitro* var CYP3A4-hæmningen irreversibel, og det forventes derfor at tage flere dage at vende tilbage til normal enzymaktivitet efter administrationen af idelalisib stoppes.

Potentielle interaktioner mellem idelalisib ved administration sammen med lægemidler, der er CYP3A-substrater er opstillet i tabel 1 (en stigning er indikeret ved "↑"). Denne liste er ikke udtømmende, og den er kun beregnet til at være vejledende. Generelt henvises til produktresuméet for det andet præparat for anbefalinger vedrørende administration sammen med CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.4).

Tabel 1: Interaktioner mellem idelalisib og andre lægemidler, der er CYP3A-substrater

Lægemiddel	Forventet virkning af idelalisib på lægemiddelniveauer	Klinisk anbefaling ved administration sammen med idelalisib
ALFA 1-ADRENORECEPTORANTAGONISTER		
Alfuzosin	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bør ikke administreres sammen med alfuzosin.
ANALGETIKA		
Fentanyl, alfentanil, metadon, buprenorfin/naloxon	↑ serumkoncentrationer	Nøje overvågning af bivirkninger (f.eks. respirationsdepression, sedation) anbefales.
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron, kinidin	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bør ikke administreres sammen med amiodaron eller kinidin.
Bepridil, disopyramid, lidocain	↑ serumkoncentrationer	Klinisk overvågning anbefales.
MIDLER MOD CANCER		
Tyrosinkinasehæmmere, såsom dasatinib og nilotinib, også vincristin og vinblastin	↑ serumkoncentrationer	Nøje overvågning af tolerancen over for disse midler mod cancer anbefales.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	↑ serumkoncentrationer	Monitorering af international normaliseret ratio (INR) anbefales ved administration sammen med og efter ophør af idelalisib-behandling.
ANTIKNVULSIVA		
Carbamazepin	↑ serumkoncentrationer	Niveauerne af antikonvulsiva bør monitoreres.
ANTIDEPRESSIVA		
Trazodon	↑ serumkoncentrationer	Nøje dosistitrering af det antidepressive middel og overvågning af det antidepressive respons anbefales.
LÆGEMIDLER MOD ARTRITIS URICA		
Colchicin	↑ serumkoncentrationer	Dosisreduktion af colchicin kan være nødvendig. Idelalisib bør ikke administreres sammen med colchicin til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.
ANTIHYPERTENSIVA		
Amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nicardipin	↑ serumkoncentrationer	Klinisk overvågning af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales.
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ serumkoncentrationer	Klinisk overvågning anbefales.
Antimykobakterielle midler		
Rifabutin	↑ serumkoncentrationer	Øget overvågning for rifabutin-associerede bivirkninger, herunder neutropeni og uveitis, anbefales.
HCV-proteasehæmmere		
Boceprevir, telaprevir	↑ serumkoncentrationer	Klinisk overvågning anbefales.

Lægemiddel	Forventet virkning af idelalisib på lægemiddelniveauer	Klinisk anbefaling ved administration sammen med idelalisib
Makrolid-antibiotika		
Clarithromycin, telithromycin	↑ serumkoncentrationer	Dosisjustering af clarithromycin er ikke nødvendig hos patienter med normal nyrefunktion eller let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] 60-90 ml/min). Klinisk overvågning anbefales af patienter med CrCl < 90 ml/min. For patienter med CrCl < 60 ml/min bør alternative antibakterielle midler overvejes. Klinisk overvågning anbefales for telithromycin.
ANTIPSYKOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Quetiapin, pimozid	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bør ikke administreres sammen med quetiapin eller pimozid. Andre lægemidler, som f.eks. olanzapin, kan overvejes.
ENDOTELIN-RECEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	↑ serumkoncentrationer	Der bør udvises forsigtighed, og patienterne bør observeres nøje for bosentanrelateret toksicitet.
SEKALEALKALOIDER		
Ergotamin, dihydroergotamin	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bør ikke administreres sammen med ergotamin eller dihydroergotamin.
STOFFER, DER FREMMER MAVE-TARM-MOTILITETEN		
Cisaprid	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bør ikke administreres sammen med cisaprid.
GLUKOKORTIKOIDER		
Inhalerede/nasale kortikosteroider: Budesonid, fluticason	↑ serumkoncentrationer	Klinisk overvågning anbefales.
Oralt budesonid	↑ serumkoncentrationer	Klinisk overvågning anbefales for øgede tegn/symptomer på kortikosteroidvirkninger.
HMG-CO-A-REDUKTASEHÆMMERE		
Lovastatin, simvastatin	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bør ikke administreres sammen med lovastatin eller simvastatin.
Atorvastatin	↑ serumkoncentrationer	Klinisk overvågning anbefales, og en lavere startdosis af atorvastatin kan overvejes. Alternativt kan det overvejes at skifte til pravastatin, rosuvastatin eller pitavastatin.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus	↑ serumkoncentrationer	Terapeutisk overvågning anbefales.

Lægemiddel	Forventet virkning af idelalisib på lægemiddelniveauer	Klinisk anbefaling ved administration sammen med idelalisib
INHALERET BETA-AGONIST		
Salmeterol	↑ serumkoncentrationer	Salmeterol bør ikke administreres sammen med idelalisib. Kombinationen kan føre til en øget risiko for kardiovaskulære uønskede hændelser forbundet med salmeterol, herunder QT-forlængelse, palpitationer og sinus-takykardi.
FOSFODIESTERASEHÆMMERE		
Sildenafil	↑ serumkoncentrationer	For pulmonal arteriel hypertension: Idelalisib bør ikke administreres sammen med sildenafil.
Tadalafil	↑ serumkoncentrationer	Der skal udvises forsigtighed, og dosisreduktion kan overvejes, når tadalafil administreres sammen med idelalisib. Til erektil dysfunktion:
Sildenafil, tadalafil	↑ serumkoncentrationer	Der skal udvises særlig forsigtighed, og dosisreduktion kan overvejes, når sildenafil eller tadalafil ordineres sammen med idelalisib. Øget overvågning for bivirkninger.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (oral), triazolam	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bør ikke administreres sammen med midazolam (oral) eller triazolam.
Buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ serumkoncentrationer	Monitorering af koncentrationen af sedativa/hypnotika anbefales, og dosisreduktion kan overvejes.

CYP2C8-substrater

Idelalisib både hæmmede og inducerede CYP2C8 *in vitro*, men det er ukendt, om dette kan overføres til en *in vivo*-virkning på CYP2C8-substrater. Der rådes til forsigtighed, hvis Zydelig anvendes sammen med lægemidler med et snævert terapeutisk indeks, der er substrater for CYP2C8 (paclitaxel).

Substrater for inducerbare enzymer (f.eks. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 og UGT)

Idelalisib inducerede adskillige enzymer *in vitro*, og en risiko for nedsat eksponering og dermed reduceret virkning over for substrater af inducerbare enzymer, såsom CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 og UGT kan ikke udelukkes. Der rådes til forsigtighed, hvis Zydelig anvendes sammen med lægemidler med et snævert terapeutisk indeks, der er substrater for disse enzymer (warfarin, phenytoin, S-mephenytoin).

BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3- og P-gp-substrater

Administration sammen med flere doser idelalisib 150 mg to gange dagligt hos raske personer førte til sammenlignelige eksponeringer over for rosuvastatin (AUC 90 % CI: 87; 121) og digoxin (AUC 90 % CI: 98; 111), hvilket ikke tyder på en klinisk relevant hæmning af BCRP, OATP1B1/1B3 eller systemisk P-gp af idelalisib. En risiko for P-gp-hæmning i mave-tarm-kanalen, der kunne føre til øget eksponering af følsomme substrater over for intestinallyt P-gp, såsom dabigatranetexilat, kan ikke udelukkes.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Baseret på fund hos dyr kan idelalisib forårsage fosterskade. Kvinder bør undgå at blive gravide, mens de tager Zydelig og i op til en måned efter endt behandling. Derfor skal kvinder i den fertile alder anvende meget sikker kontraception, mens de tager Zydelig og i 1 måned efter behandlingsophør. Det er aktuelt ukendt, om idelalisib kan reducere effektiviteten af hormonel kontraception, og derfor skal kvinder, der bruger hormonel kontraception, tilføje en barrieremetode, som ekstra kontraception.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af idelalisib til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Zydelig bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om idelalisib/metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning skal ophøre under behandling med Zydelig.

Fertilitet

Der er ingen humane data om idelalisibs virkning på fertiliteten. Dyrestudier indikerer mulighed for skadelige virkninger af idelalisib på fertilitet og føtal udvikling (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Zydelig påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Vurderingen af bivirkninger er baseret på to fase 3-studier (studie 312-0116 og studie 312-0119) og seks fase 1- og fase 2-studier. Studie 312-0116 var et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, hvor 110 patienter med tidligere behandlet CLL fik idelalisib + rituximab. Desuden fik 86 patienter fra dette studie, som blev randomiseret til placebo + rituximab, efterfølgende idelalisib som enkeltstof i et forlængelsesstudie (studie 312-0117). Studie 312-0119 var et randomiseret, kontrolleret, åbent studie, hvor 173 patienter med tidligere behandlet CLL fik idelalisib + ofatumumab. Fase 1- og fase 2-studierne vurderede sikkerheden af idelalisib hos i alt 535 patienter med hæmatologisk malignitet, herunder 399 patienter, som fik idelalisib (en hvilken som helst dosis) som enkeltstof, og 136 patienter, som fik idelalisib i kombination med et anti-CD20 monoklonalt antistof (rituximab eller ofatumumab).

Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, der blev rapporteret med idelalisib alene eller i kombination med anti-CD20 et monoklonalt antistof (rituximab eller ofatumumab), er opstillet i tabel 2. Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret i kliniske studier hos patienter med hæmatologisk malignitet, som fik idelalisib

Reaktion	Alle grader	Grad ≥ 3
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>		
Infektioner (herunder <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoni og CMV)*	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Blod og lymfesystem</i>		
Neutropeni	Meget almindelig	Meget almindelig
Lymfocytose**	Meget almindelig	Almindelig
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		
Pneumonitis	Almindelig	Almindelig
Organiserende pneumoni	Ikke almindelig	Ikke almindelig
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		
Diarré/colitis	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Lever og galdeveje</i>		
Forhøjet transaminase	Meget almindelig	Meget almindelig
Hepatocellulær leverskade	Almindelig	Almindelig
<i>Hud og subkutane væv</i>		
Udslæt***	Meget almindelig	Almindelig
Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse	Sjælden	Sjælden
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>		
Pyreksi	Meget almindelig	Almindelig
<i>Undersøgelser</i>		
Forhøjede triglycerider	Meget almindelig	Almindelig

* Omfatter opportunistiske infektioner samt bakterielle og virale infektioner såsom pneumoni, bronkitis og sepsis.

** Idelalisib-induceret lymfocytose skal ikke betragtes som progressiv sygdom ved fravær af andre kliniske fund (se afsnit 5.1).

*** Omfatter de foretrukne termer eksfoliativ dermatitis, udslæt, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt, hudsygdom og eksfoliativt udslæt.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner (se pkt. 4.4)

En generelt højere forekomst af infektioner (herunder infektioner af grad 3 og 4) blev observeret i idelalisib-armene sammenlignet med kontrolarmene i de kliniske studier med idelalisib. De hyppigst observerede infektioner var i luftvejene og septiske hændelser. I mange tilfælde blev patogenet ikke identificeret, dog var konventionelle og opportunistiske patogener, herunder PJP og CMV, blandt de identificerede. Næsten alle PJP-infektioner, herunder tilfælde med dødelig udgang, opstod uden PJP-profylakse. Der er set tilfælde af PJP efter seponering af idelalisib.

Udslæt

Udslæt var generelt let til moderat og førte til seponering hos 1,7 % af patienterne. I studie 312-0116/0117 og 312-0119 forekom udslæt (rapporteret som eksfoliativ dermatitis, udslæt, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt og hudsygdom) hos 28,3 % af de patienter, der fik idelalisib + et anti-CD20 monoklonalt antistof (rituximab eller ofatumumab), og hos 7,7 % af de patienter, der kun fik et anti-CD20 monoklonalt antistof (rituximab eller ofatumumab). Af disse havde 4,9 %, som fik idelalisib + et anti-CD20 monoklonalt antistof (rituximab eller ofatumumab), og 1,0 %, der kun fik et anti-CD20 monoklonalt antistof (rituximab eller ofatumumab), udslæt af grad 3, og ingen patienter havde en grad 4-hændelse. Udslættet gik typisk væk ved behandling (f.eks. topikale og/eller orale steroider, diphenhydramin) og ved dosisafbrydelse i svære tilfælde (se pkt. 5.3, fototoksicitet).

Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4)

Sjældne tilfælde af SJS og TEN er forekommet, når idelalisib blev administreret samtidigt med andre lægemidler forbundet med disse syndromer (bendamustin, rituximab, allopurinol og amoxicillin). SJS eller TEN forekom inden for en måned efter administration af lægemiddelkombinationen, og er resulteret i dødelig udgang.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Hvis der forekommer en overdosering, skal patienten overvåges for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8). Behandling af en overdosis med Zydelig består af generel støttende behandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske tilstand.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: **L01XX47**

Virkningsmekanisme

Idelalisib hæmmer phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ (PI3K δ), som er hyperaktiv ved B-celle-maligniteter, og som er afgørende for en række signalerings-pathways, der stimulerer celledeling, overlevelse, celledmigration til oprindelsesstedet og retention af maligne celler i det lymfoide væv og knoglemarven. Idelalisib er en selektiv hæmmer af bindingen af adenosin-5'-triphosphat (ATP) til det katalytiske domæne af PI3K δ , hvilket fører til en hæmning af fosforyleringen af phosphatidylinositol, en vigtig sekundær lipidmessenger, og forhindrer fosforyleringen af Akt (proteinkinase B).

Idelalisib inducerer apoptose og hæmmer celledelingen i cellelinjer, der stammer fra maligne B-celler, og i primære tumorceller. Via hæmning af CXCR4 og CXCR5 kemokinreceptorernes signalering, der induceres af hhv. kemokinerne CXCL12 og CXCL13, hæmmer idelalisib celledmigration til oprindelsestedet og retention af maligne B-celler i tumor-mikromiljøet, herunder lymfatisk væv og i knoglemarven.

Der er ikke identificeret nogen mekanistiske forklaringer på udviklingen af resistens over for behandlingen med idelalisib i kliniske studier. Der er ikke planlagt yderligere undersøgelser af dette emne i de igangværende studier af B-celle-malignitet.

Farmakodynamisk virkning

Elektrokardiografisk

Idelalisibs virkning (150 mg og 400 mg) på QT/QTc-intervallet blev evalueret i et placebokontrolleret og positivt kontrolleret (moxifloxacin 400 mg) overkrydsningsstudie hos 40 raske personer. Ved en dosis 2,7 gange den maksimalt anbefalede dosis, forlængede idelalisib ikke QT/QTc-intervallet (dvs. < 10 ms).

Lymfocytose

Efter start af idelalisib er der blevet observeret en midlertidig stigning i antallet af lymfocytter (dvs. ≥ 50 % stigning fra baseline og over det absolutte lymfocytal på 5.000/mikroliter). Dette sker hos cirka to tredjedele af patienter med CLL, som behandles med idelalisib monoterapi, og en

fjerdedel af patienter med CLL behandlet med idelalisib kombinationsterapi. Start af isoleret lymfocytose forekommer typisk i de første 2 uger af behandling med idelalisib og er ofte forbundet med reduceret lymfadenopati. Denne observerede lymfocytose er en farmakodynamisk virkning og skal ikke betragtes som progressiv sygdom ved fravær af andre kliniske fund.

Klinisk virkning ved kronisk lymfatisk leukæmi

Idelalisib i kombination med rituximab

Studie 312-0116 var et fase 3 randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 220 patienter med tidligere behandlet CLL, som havde behov for behandling, men som ikke blev anset for at være egnede til cytotoxisk kemoterapi. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til 8 cyklusser rituximab (første cyklus med 375 mg/m² kropsoverfladeareal (BSA, *body surface area*), efterfølgende cyklusser med 500 mg/m² BSA) i kombination med enten oralt placebo to gange dagligt eller med idelalisib 150 mg to gange dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medianalderen var 71 år (interval: 47 til 92), hvor 78,2 % af patienterne var over 65 år; 65,5 % var mænd og 90,0 % var hvide, 64,1 % have et Rai-stadie på III eller IV, og 55,9 % havde et Binet-stadie på C. De fleste patienter havde dårlige cytogenetiske prognostiske faktorer: 43,2 % havde en 17p kromosomdeletion og/eller tumorprotein 53 (*TP53*) mutation, og 83,6 % havde ikke muterede gener i den variable region af den tunge kæde af immunglobulinet (*IGHV*). Mediantiden fra diagnose af CLL til randomisering var 8,5 år. Patienterne havde en median *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) score på 8. Det mediane antal tidligere behandlinger var 3,0. Næsten alle (95,9 %) patienter havde tidligere fået anti-CD20 monoklonale antistoffer. Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS, *progression free survival*). Virkningsresultaterne er opsummeret i tabel 3 og 4. Kaplan-Meier-kurven for PFS ses i figur 1.

Sammenlignet med behandling med rituximab + placebo førte behandling med idelalisib + rituximab til statistisk signifikante og klinisk meningsfulde forbedringer i det fysiske velbehag, socialt velbehag, funktionelt velbehag samt i de leukæmi-specifikke underskalaer fra *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia* (FACT-LEU)-instrumenterne, og til statistisk signifikante og klinisk meningsfulde forbedringer i angst, depression og sædvanlige aktiviteter, målt ved hjælp af *EuroQoL Five-Dimensions* (EQ-5D)-instrumentet.

Tabel 3: Virkningsresultater fra studie 312-0116

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

CI: konfidensinterval; R: rituximab; n: antal patienter, der responderer; N: antal patienter i gruppen; NR: ikke nået (*not reached*). Analyserne af PFS, samlet responsrate (ORR, *overall response rate*) og lymfeknude responsrate (LNR, *lymph node response rate*) var baseret på evaluering af en uafhængig bedømmelseskomité (IRC, *independent review committee*).

* ORR defineret som andelen af patienter, som opnåede et fuldstændigt respons (CR, *complete response*) eller et delvist respons (PR, *partial response*) baseret på 2013 *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) responskriterier og Cheson (2012).

** LNR defineret som andelen af patienter, som opnåede en $\geq 50\%$ reduktion i summen af produkterne for de største vinkelrette diametre af indekslæsionerne. Kun patienter, der både havde *baseline* samt ≥ 1 evaluerbare vurderinger efter *baseline* blev inkluderet i denne analyse.

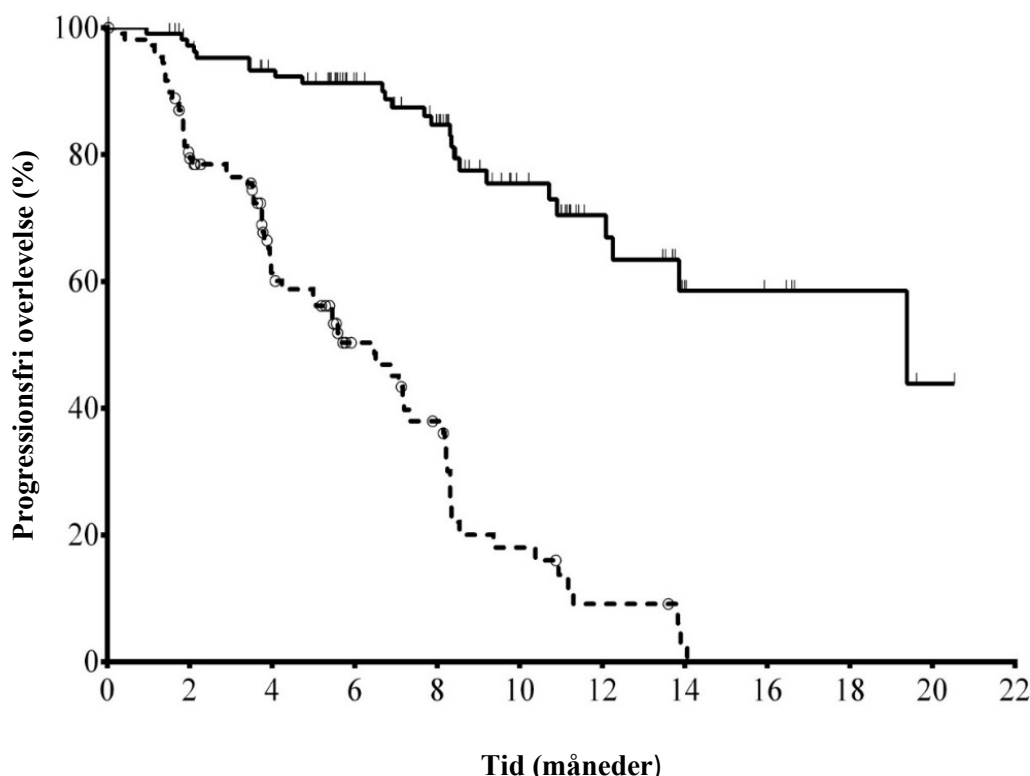
[^] Analysen af samlet overlevelse (OS, *overall survival*) inkluderer data fra patienter, der fik placebo + R i studie 312-0116 og efterfølgende fik idelalisib i et forlængelsesstudie, baseret på *intent-to-treat*-analyse.

Tabel 4: Oversigt over PFS og responsrater i præspecificerede undergrupper fra studie 312-0116

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

CI: konfidensinterval; R: rituximab; N: antal patienter pr. gruppe; NR: ikke nået (*not reached*)

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for PFS fra studie 312-0116 (*intent-to-treat-population*)



N med risiko (hændelser)

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)

Fuldt optrukken linje: idelalisib + R (N = 110), stipt linje: placebo + R (N = 110)

R: rituximab; N: antal patienter i gruppen

Analysen af PFS var baseret på evaluering af en IRC. For patienter i placebo + R-gruppen inkluderer oversigten data op til den første idelalisib-dosis i et forlængelsesstudie.

Der indgik 64 patienter i studie 101-08/99 med tidligere ubehandlet CLL, herunder 5 patienter med småcellet lymfatisk lymfom (SLL). Patienterne fik idelalisib 150 mg to gange dagligt, og rituximab 375 mg/m² BSA ugentligt for 8 doser. ORR var 96,9 %, med 12 CR'er (18,8 %) og 50 PR'er (78,1 %), herunder 3 CR'er og 6 PR'er hos patienter med en 17p-deletion og/eller *TP53*-mutation, og 2 CR'er og 34 PR'er hos patienter med ikke muteret *IGHV*. Den mediane varighed af responset (DOR) er ikke nået.

Idelalisib i kombination med ofatumumab

Studie 312-0119 var et fase 3, randomiseret, åbent multicenterstudie med parallelle grupper med 261 patienter med tidligere behandlet CLL, som havde målbar lymfadenopati, var behandlingskrævende og oplevede CLL-progression < 24 måneder siden, den sidste tidligere behandling var gennemført. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få idelalisib 150 mg to gange dagligt og 12 infusioner af ofatumumab i løbet af 24 uger, eller kun 12 infusioner med ofatumumab i løbet af 24 uger. Den første infusion af ofatumumab blev administreret med en dosis på 300 mg og efterfølgende infusioner med en dosis på enten 1.000 mg i gruppen med idelalisib + ofatumumab eller en dosis på 2.000 mg i gruppen kun med ofatumumab. Dosis blev givet ugentligt for 7 doser og dernæst hver 4. uge for 4 doser. Idelalisib blev taget indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medianalderen var 68 år (interval 61-74), hvor 64,0 % af patienterne var over 65 år, 71,3 % var mænd, og 84,3 % var hvide, 63,6 % have Rai-stadie III eller IV, og 58,2 % havde Binet-stadie C. De fleste patienter havde prognostisk dårlige cytogenetiske faktorer: 39,5 % havde 17p-kromosomdeletion og/eller *TP53*-mutation, og 78,5 % havde ikke-muterede gener for *IGHV*. Mediantiden fra

diagnosticering var 7,7 år. Patienterne havde en median CIRS-score på 4. Det mediane antal tidligere behandlinger var 3,0. Det primære endepunkt var PFS. Virkningsresultaterne er opsummeret i tabel 5 og 6. Kaplan-Meier-kurven for PFS ses i figur 2.

Tabel 5: Virkningsresultater fra studie 312-0119

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

CI: konfidensinterval; O: ofatumumab; n: antal patienter, der responderer; N: antal patienter i gruppen; NR: ikke nået (*not reached*). Analyserne af PFS, samlet responsrate (ORR, *overall response rate*) og lymfeknude-responsrate (LNR, *lymph node response rate*) var baseret på evaluering foretaget af en uafhængig bedømmelseskommité (IRC, *independent review committee*).

* ORR defineret som andelen af patienter, som opnåede fuldstændigt respons (CR, *complete response*) eller delvist respons (PR, *partial response*), og opretholdt deres respons i mindst 8 uger.

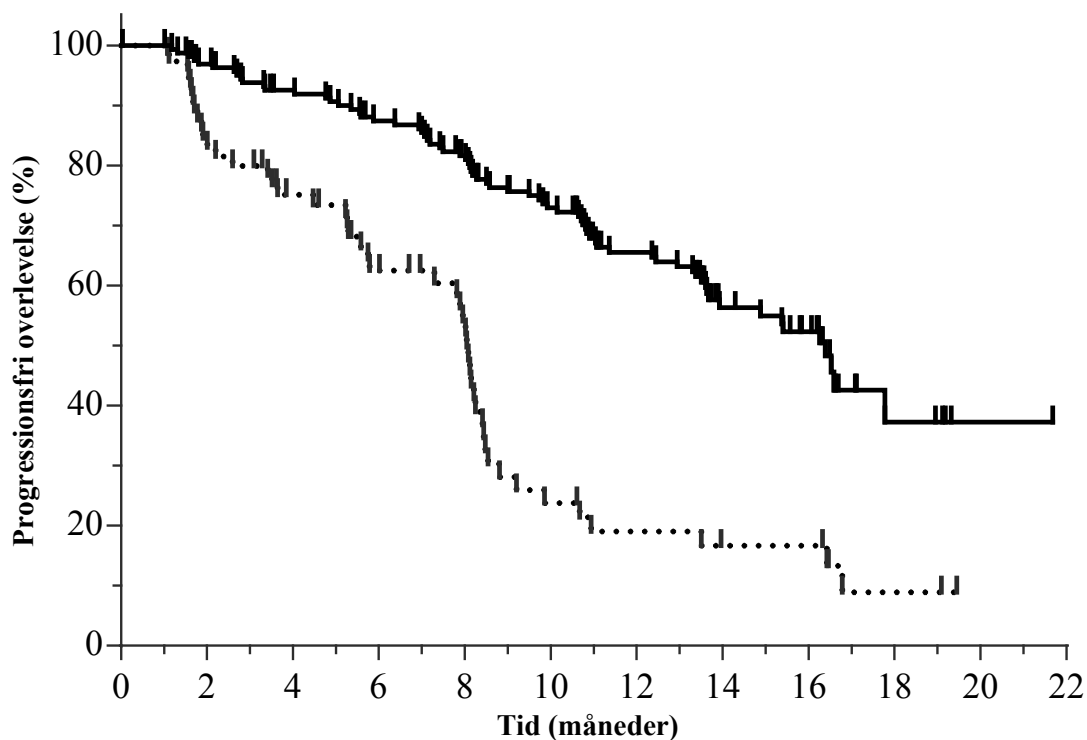
** LNR defineret som andelen af patienter, som opnåede $\geq 50\%$ reduktion i summen af produkterne af de største vinkelrette diametre i indeklæsonerne. Kun patienter, der både havde *baseline* vurdering og ≥ 1 evaluerbare vurderinger efter *baseline*, blev inkluderet i denne analyse.

Tabel 6: Oversigt over PFS og responsrater i præspecificerede undergrupper fra studie 312-0119

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

CI: konfidensinterval; O: ofatumumab; N: antal patienter pr. gruppe

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for PFS fra studie 312-0119 (*intent-to-treat-population*)



N med risiko (hændelser)

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)

Fuldt optrukken linje: idelalisib + O (N = 174), stiple linje: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: antal patienter i gruppen

Klinisk virkning ved follikulært lymfom

Idelalisibs sikkerhed og virkning blev vurderet i et klinisk multicenterstudie med en enkelt arm (studie 101-09), som blev udført hos 125 patienter med indolent B-celle non-Hodgkin lymfom (iNHL, herunder: FL, n = 72; SLL, n = 28; lymfoplasmacytisk lymfom/Waldenströms makroglobulinæmi [LPL/WM], n = 10; og marginalzonelymfom [MZL], n = 15). Alle patienterne var refraktære til rituximab, og 124 ud af 125 patienter var refraktære til mindst et alkylerende stof. Et hundrede og tolv (89,6 %) patienter var refraktære til deres sidste behandlingsprogram, før de indgik i studiet.

Ud af de 125 patienter, der indgik, var 80 (64 %) mænd, og medianalderen var 64 år (interval: 33 til 87 år), og 110 (89 %) var hvide. Patienterne fik 150 mg idelalisib oralt to gange dagligt, indtil bevis for sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Det primære endepunkt var ORR defineret som andelen af patienter, der opnåede et CR eller PR (baseret på de reviderede responskriterier for malignt lymfom [Cheson]), og for patienter med Waldenströms makroglobulinæmi, et mindre respons (MR) (baseret på responsvurderingen for Waldenströms makroglobulinæmi [Owen]). DOR var et sekundært endepunkt, og det blev defineret som tiden fra det første dokumenterede respons (CR, PR eller MR) til den første dokumentation af sygdomsprogression eller død af enhver årsag. Virkningsresultater er opsummeret i tabel 7.

Tabel 7: Oversigt af responset hos patienter med FL behandlet med idelalisib (IRC-vurdering)

Karakteristik	Studiepersoner n (%)
ORR (follikulært lymfom)* 95 % CI	39 (54,2) 42,0 – 66,0
ORR (alle patienter)* 95 % CI	71 (56,8) 47,6 – 65,6
Responskategori (follikulært lymfom)* CR PR	6 (8,3) 33 (45,8)

CI: konfidensinterval, n: antal patienter, der responderer

* Respons bestemt af en uafhængig bedømmelseskomité (IRC), hvor ORR = fuldstændigt respons (CR) + delvist respons (PR).

Den mediane DOR for alle patienter var 12,5 måneder (12,5 måneder for patienter med SLL og ikke nået for patienter med FL, LPL/WM og MZL). Blandt de 122 patienter med målbare lymfeknuder både ved *baseline* og efter *baseline* opnåede 67 patienter (54,9 %) en ≥ 50 % reduktion fra *baseline* i summen af produkterne for diametrene (SPD, *sum of the products of the diameters*) af indeklsæsionerne. 10 (8,0 %) af de patienter, der ikke responderede, havde progressiv sygdom som bedste respons og 2 (1,6 %) kunne ikke evalueres. Den mediane OS, herunder langvarig opfølgning for alle 125 patienter, var 20,3 måneder.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med idelalisib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af modne B-celle-neoplasmer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af en enkeltdosis idelalisib, blev maksimale plasmakoncentrationer observeret 2 til 4 timer efter indtagelse under ikke-fastende betingelser og efter 0,5 til 1,5 timer under fastende betingelser.

Efter administration af 150 mg idelalisib to gange dagligt, var gennemsnittet (intervallet) C_{max} og AUC ved *steady-state* hhv. 1.953 (272; 3.905) ng/ml og 10.439 (2.349; 29.315) ng•t/ml for idelalisib og 4.039 (669; 10.897) ng/ml og 39.744 (6.002; 119.770) ng•t/ml for GS-563117. Plasmaeksponeringerne (C_{max} og AUC) for idelalisib er ca. dosisproportionale fra 50 mg til 100 mg, og mindre end dosisproportionale over 100 mg.

Virkning af mad

I forhold til fastende betingelser førte administration af en tidlig kapselformulering af idelalisib sammen med et måltid med højt fedtindhold ikke til nogen ændring i C_{max} og til en 36 % forhøjelse i gennemsnitlig AUC_{inf} . Idelalisib kan administreres uden hensyntagen til mad.

Fordeling

Idelalisib er 93 - 94 % bundet til humane plasmaproteiner ved koncentrationer der observeres klinisk. Det gennemsnitlige koncentrationsforhold mellem blod og plasma var ca. 0,5. Det tilsyneladende fordelingsvolumen for idelalisib (gennemsnit) var ca. 96 l.

Biotransformation

Idelalisib metaboliseres primært via aldehydoxidase, og i mindre grad via CYP3A og UGT1A4. Den primære og eneste cirkulerende metabolit, GS-563117, er inaktiv over for PI3K δ .

Elimination

Den terminale eliminationshalveringstid for idelalisib var 8,2 (interval: 1,9; 37,2) timer, og den tilsyneladende clearance af idelalisib var 14,9 (interval: 5,1; 63,8) l/t efter oral administration af idelalisib 150 mg to gange daglig. Efter en enkelt 150 mg oral dosis af [¹⁴C]-mærket idelalisib, blev hhv. ca. 78 % og 15 % udskilt i fæces og urin. Uændret idelalisib udgjorde 23 % af den totale radioaktivitet, der blev genfundet i urinen i løbet af 48 timer, og 12 % af den totale radioaktivitet, der blev genfundet i fæces i løbet af 144 timer.

In vitro interaktionsdata

In vitro-data indikerede, at idelalisib ikke er en hæmmer af de metaboliserende enzymer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A eller UGT1A1, eller af transporterne OAT1, OAT3 eller OCT2.

GS-563117 er ikke en hæmmer af de metaboliserende enzymer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller UGT1A1, eller af transporterne P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT2.

Specielle populationer

Køn og race

Populationsfarmakokinetiske analyser indikerede, at køn og race ikke havde nogen klinisk relevant virkning på eksponeringerne over for idelalisib eller GS-563117.

Ældre

Populationsfarmakokinetiske analyser indikerede, at alder ikke havde nogen klinisk relevant virkning på eksponeringerne over for idelalisib eller GS-563117, herunder ældre patienter (65 år og derover), sammenlignet med yngre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Et studie af idelalisibs farmakokinetik og sikkerhed blev udført hos raske personer samt patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl på 15 til 29 ml/min). Efter en enkelt 150 mg dosis blev der ikke observeret nogen klinisk relevante ændringer i eksponering over for idelalisib eller GS-563117 hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske personer.

Nedsat leverfunktion

Et studie af idelalisibs farmakokinetik og sikkerhed blev udført hos raske personer og hos patienter med moderat (Child-Pugh klasse B) eller svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion. Efter en enkelt 150 mg dosis var idelalisib AUC (totalt, dvs. bundet plus ubundet) ~60 % højere ved moderat og svært nedsat funktion, sammenlignet med matchede kontroller. Idelalisib AUC (ubundet), efter der tages hensyn til forskelle i proteinbinding, var ~80 % (1,8 gange) højere ved moderat og ~152 % (2,5 gange) højere ved svært nedsat leverfunktion, sammenlignet med matchede kontroller.

Pædiatrisk population

Idelalisibs farmakokinetik hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Gentagen dosistoksicitet

Idelalisib inducerede lymfoid deplektion i milten, tymus, lymfeknuderne og tarmassocieret lymfoidt væv. Generelt var B-lymfocytafhængige områder mere påvirkede end T-lymfocytafhængige områder. Hos rotter har idelalisib potentialet for at hæmme T-afhængigt antistofrespons. Idelalisib hæmmede imidlertid ikke det normale værtsrespons mod *Staphylococcus aureus*, og det forstærkede ikke den myelosuppressive virkning af cyklophosphamid. Idelalisib anses ikke for at have en bred immunosuppressiv aktivitet.

Idelalisib inducerede inflammatoriske ændringer hos både rotter og hunde. I studier op til 4 uger hos rotter og hunde blev levernekrose observeret ved hhv. 7 og 5 gange den humane eksponering, baseret på AUC. Forhøjelser i serumtransaminase korrelerede med levernekrose hos hunde, men blev ikke

observeret hos rotter. Der blev ikke observeret nedsat leverfunktion eller kroniske transaminaseforhøjelser hos rotter eller hunde i studier, der varede 13 uger eller længere.

Genotoksicitet

Idelalisib inducerede ikke mutationer i den mikrobielle mutagenese (Ames)-analyse, det var ikke klastogent i *in vitro* kromosomsaberrationsanalysen med humane perifere blodlymfocytter, og det var ikke genotoksisk i *in vivo* rotte mikronukleusstudiet.

Karcinogenicitet

Idelalisibs potentielle karcinogenicitet blev evalueret i et 26-ugers transgent RasH2 musestudie og et 2-årigt rottestudie. Idelalisib var ikke kræftfremkaldende ved eksponeringer på op til 1,4/7,9 gange (begge køn) hos mus sammenlignet med eksponeringen hos patienter med hæmatologiske maligniteter, der fik den anbefalede dosis på 150 mg to gange dagligt. En dosisrelateret forøgelse af pankreatiske øcelletumorer blev observeret med lav hyppighed hos hanrotter ved eksponeringer op til 0,4 gange sammenlignet med den menneskelige eksponering ved den anbefalede dosis; lignende fund blev ikke konstateret hos hunrotter ved 0,62 gange eksponeringsmargin.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

I et embryoføtal udviklingsstudie med rotter blev der observeret øget post-implantationstab, misdannelser (ingen kaudal vertebra og i nogle tilfælde også ingen sakral vertebra), variationer i skelettet og lavere legemsvægt af fosteret. Der blev observeret misdannelser ved eksponeringer fra 12 gange den humane eksponering baseret på AUC. Virkningerne på embryoføtal udvikling blev ikke undersøgt i en anden dyreart.

Degeneration af de seminiferuse tubuli i testiklerne blev observeret i 2 til 13 ugers studier med gentagne doser hos hunde og rotter, men ikke i studier, der varede 26 uger eller længere. I et fertilitetsstudie hos hanrotter blev der observeret reduktioner i vægten af epididymis og testikler, men uden bivirkninger på parrings- eller fertilitetsparametre, og ingen degeneration eller tab i spermatogenese blev observeret. Fertiliteten hos hunner blev ikke påvirket hos rotter.

Fototoksicitet

Evalueret af potentialet for fototoksicitet i den embryoniske murine fibroblastcellelinje BALB/c 3T3 var inkonklusiv for idelalisib på grund af cytotoxicitet i *in vitro*-analysen. Den primære metabolit, GS-563117, kan øge fototoksicitet, når cellerne samtidigt eksponeres over for UVA-lys. Der er en potentiel risiko for, at idelalisib, via den primære metabolit, GS-563117, kan forårsage fotosensitivitet hos behandlede patienter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellosematrium
Carboxymethylstivelsesnatrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titandioxid (E171)
Talcum (E553B)
Sunset yellow FCF (E110).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-tabletbeholder med et børnesikret lukke af polypropylen, der indeholder 60 filmovertrukne tabletter og en vatspiral af polyester.

Hver karton indeholder 1 tabletbeholder.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/938/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. september 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zydelig 150 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg idelalisib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Lyserød, oval, filmovertrukken tablet med dimensionerne 10,0 mm x 6,8 mm, påtrykt "GSI" på den ene side og "150" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zydelig i kombination med et anti-CD20 monoklonalt antistof (rituximab eller ofatumumab) er indiceret til behandling af voksne patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL):

- som har fået mindst en tidligere behandling (se pkt. 4.4), eller
- som førstevalgsbehandling hos patienter med 17p-deletion eller *TP53*-mutation, som ikke er egnede til at få andre behandlinger (se pkt. 4.4).

Zydelig er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med follikulært lymfom (FL), som er refraktært over for to tidligere behandlingsregimer (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Zydelig bør udføres af en læge med erfaring i anvendelsen af anticancerbehandling.

Dosering

Den anbefalede dosis af Zydelig er 150 mg, der tages oralt to gange dagligt. Behandlingen bør fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Hvis patienten glemmer en dosis Zydelig inden for 6 timer fra det tidspunkt den normalt tages, skal patienten tage den glemte dosis snarest muligt og genoptage det normale doseringsskema. Hvis en patient glemmer en dosis i mere end 6 timer, skal patienten ikke tage den glemte dosis, og blot genoptage det normale doseringsskema.

Dosismodifikation

Forhøjede levertransaminaser

Behandlingen med Zydelig skal pauseres i tilfælde af en grad 3 eller 4 aminotransferaseforhøjelse (alaninaminotransferase [ALAT]/aspartataminotransferase [ASAT] > 5 x øvre normalgrænse [ULN]). Når værdierne er vendt tilbage til grad 1 eller derunder (ALAT/ASAT ≤ 3 x ULN), kan behandlingen genoptages med 100 mg to gange dagligt.

Hvis hændelsen ikke vender tilbage, kan dosis igen øges til 150 mg to gange dagligt efter den behandlende læges skøn.

Hvis hændelsen vender tilbage, pauseres behandlingen med Zydelig indtil værdierne er vendt tilbage til grad 1 eller derunder, hvorefter en genstart med 100 mg to gange dagligt kan overvejes efter lægens skøn (se pkt. 4.4 og 4.8).

Diarré/colitis

Behandlingen med Zydelig skal pauseres i tilfælde af grad 3 eller 4 diarré/colitis. Når diarréen/colitisen er vendt tilbage til grad 1 eller derunder, kan behandlingen genoptages med 100 mg to gange dagligt. Hvis diarréen/colitisen ikke vender tilbage, kan dosis igen øges til 150 mg to gange dagligt efter den behandlende læges skøn (se pkt. 4.8).

Pneumonitis

Behandlingen med Zydelig skal pauseres i tilfælde af formodet pneumonitis. Efter restitution af pneumonitis og hvis forsættelse af behandlingen er hensigtsmæssigt, kan det overvejes at genstarte behandlingen med 100 mg to gange dagligt. Behandling med Zydelig skal seponeres permanent i tilfælde af moderat eller svær symptomatisk pneumonitis eller organiserende pneumoni (se pkt. 4.4 og 4.8).

Udslæt

Behandlingen med Zydelig skal pauseres i tilfælde af grad 3 eller 4 udslæt. Når udslættet er vendt tilbage til grad 1 eller derunder, kan behandlingen genoptages med 100 mg to gange dagligt. Hvis udslættet ikke vender tilbage, kan dosis igen øges til 150 mg to gange dagligt efter den behandlende læges skøn (se pkt. 4.8).

Neutropeni

Behandlingen med Zydelig skal pauseres hos patienter, så længe patientens absolutte neutrofilal (ANC) er under 500 pr. mm³. ANC bør monitoreres mindst én gang ugentligt, indtil ANC er \geq 500 pr. mm³, hvorefter behandlingen kan genoptages med 100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.4).

ANC 1.000 til < 1.500/mm ³	ANC 500 til < 1.000/mm ³	ANC < 500/mm ³
Fortsæt Zydelig-dosering.	Fortsæt Zydelig-dosering. Monitorér ANC mindst én gang ugentligt.	Afbryd Zydelig-dosering. Monitorér ANC mindst én gang ugentligt, indtil ANC \geq 500/mm ³ , hvorefter Zydelig-doseringen kan genoptages med 100 mg to gange dagligt.

Specielle patientpopulationer

Ældre

Specifik dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (i alderen \geq 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let-, moderat- eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig når behandlingen med Zydelig påbegyndes for patienter med let- eller moderat nedsat leverfunktion, men det anbefales at intensivere overvågning for bivirkninger (se pkt 4.4 og 5.2).

Der er utilstrækkelige data til at give dosisanbefalinger for patienter med svært nedsat leverfunktion. Der bør derfor udvises forsigtighed når Zydelig administreres til denne population, og det anbefales at intensivere overvågning for bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Zydelig sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Zydelig er til oral anvendelse. Patienterne skal instrueres i at sluge tabletten hel. Den filmovertrukne tablet må ikke tygges eller knuses. Den filmovertrukne tablet kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Alvorlige infektioner

Der bør ikke initieres behandling med Zydelig hos patienter med nogen form for evidens for aktuel systemisk bakterie-, svampe- eller virusinfektion.

Der er forekommet alvorlige og dødelige infektioner med idelalisib, herunder opportunistiske infektioner, som f.eks. *pneumocystis jirovecii* pneumoni (PJP) og cytomegalovirus (CMV). Profylaktisk behandling for PJP skal gives til alle patienter under hele behandlingen med idelalisib og i en periode på 2 til 6 måneder efter seponering. Varigheden af profylakse efter behandling skal baseres på en klinisk vurdering, eventuelt under hensyntagen til patientens risikofaktorer såsom samtidig kortikosteroidbehandling og forlænget neutropeni (se pkt. 4.8).

Patienterne skal monitoreres for respiratoriske tegn og symptomer under hele behandlingsforløbet. Patienterne skal informeres om straks at rapportere nye respiratoriske symptomer.

Regelmæssig klinisk og laboratiemæssig monitorering for CMV-infektion anbefales hos patienter med positiv CMV-serologi ved påbegyndelse af idelalisib eller med anden evidens for CMV-infektion i anamnesen. Patienter med CMV-viræmi uden medfølgende kliniske tegn på CMV-infektion skal overvåges nøje. For patienter med evidens for CMV-viræmi og kliniske tegn på CMV-infektion skal midlertidig afbrydelse af idelalisib, indtil infektionen er ophørt, overvejes. Hvis fordelene ved genoptagelse af idelalisib-behandling vurderes at opveje risiciene, skal forebyggende CMV-behandling overvejes.

Tilfælde af progressiv multifocal leukoencephalopati (PML) er blevet rapporteret efter brug af idelalisib i forbindelse med tidligere eller samtidige immunosuppressive behandlinger, der er blevet forbundet med PML. Læger bør overveje PML i differentialdiagnosen hos patienter med nye eller forværende neurologiske, kognitive eller adfærdsmæssige tegn eller symptomer. Hvis der er mistanke om PML, skal relevante diagnostiske vurderinger udføres, og behandlingen skal stilles i bero, indtil PML er udelukket. Hvis der er nogen tvivl, skal henvisning til en neurolog og relevante diagnostiske tiltag til PML, herunder MR-scanning helst med kontraststof, test af cerebrospinalvæske for JC viral DNA og gentagne neurologiske vurderinger overvejes.

Neutropeni

Behandlingsrelateret neutropeni af grad 3 eller 4, herunder febril neutropeni, er forekommet i patienter behandlet med idelalisib. Alle patienter skal have deres blodtal monitoreret mindst hver 14. dag i de første 6 måneder af behandlingen med idelalisib og mindst én gang ugentligt hos patienter med et ANC på under 1.000 pr. mm³ (se pkt. 4.2).

Hepatotoksicitet

Der er blevet observeret forhøjelser af ALAT og ASAT af grad 3 og 4 (> 5 x ULN) i kliniske studier med idelalisib. Der er desuden blevet rapporteret hepatocellulær leverskade, herunder leversvigt. Forhøjede levertransaminaser blev generelt observeret inden for de første 12 ugers behandling og var reversible ved dosisafbrydelse (se pkt. 4.2). Af patienter, som genoptog behandlingen med idelalisib

ved en lavere dosis, oplevede 26 % recidiv af forhøjelserne i ALAT og ASAT. Behandlingen med Zydelig skal pauseres i tilfælde af grad 3 eller 4 forhøjelser i ALAT/ASAT, og leverfunktionen skal overvåges. Behandlingen kan genoptages ved en lavere dosis, når værdierne er vendt tilbage til grad 1 eller derunder (ALAT/ASAT $\leq 3 \times$ ULN).

ALAT, ASAT og totalt bilirubin skal overvåges hos alle patienter hver 2. uge i de første 3 måneder af behandlingen, og siden efter klinisk vurdering. Hvis der observeres forhøjelser af grad 2 eller derover i ALAT og/eller ASAT, skal patienternes ALAT, ASAT og totalt bilirubin overvåges ugentligt, indtil de vender tilbage til grad 1 eller derunder.

Diarré/colitis

Tilfælde af svær lægemiddelrelateret colitis forekom relativt sent (måneder) efter behandlingsstart, til tider med hurtig forværring, men gik væk i løbet af et par uger efter dosisafbrydelse og yderligere symptomatisk behandling (f.eks. anti-inflammatoriske stoffer, såsom enterisk budesonid).

Der er meget begrænset erfaring med behandling af patienter, hvis anamnese inkluderer inflammatorisk tarmsygdom.

Pneumonitis og organiserende pneumoni

Tilfælde af pneumonitis og organiserende pneumoni (nogle med dødelig udgang) er blevet rapporteret med idelalisib. Hos patienter, der får alvorlige lungehændelser bør idelalisib afbrydes, og patienten vurderes for en forklarende ætiologi. Ved diagnosticering af enten moderat eller svær symptomatisk pneumonitis eller organiserende pneumoni, bør der indledes hensigtsmæssig behandling, og idelalisib skal seponeres permanent.

Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse

Tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) med dødelig udgang er blevet rapporteret, når idelalisib blev administreret samtidigt med andre lægemidler forbundet med disse syndromer. Ved formodning om SJS eller TEN, bør idelalisib straks seponeres, og patienten bør behandles i overensstemmelse hermed.

CYP3A-inducere

Eksponeringen for idelalisib kan reduceres ved administration sammen med CYP3A-inducere, såsom rifampicin, phenytoin, prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*) eller carbamazepin. Da en reduktion af plasmakoncentrationen af idelalisib kan føre til nedsat virkning, bør det undgås at administrere Zydelig sammen med moderate eller stærke CYP3A-inducere (se pkt. 4.5).

CYP3A-substrater

Idelalisibs primære metabolit, GS-563117, er en kraftig CYP3A4-hæmmer. Derfor har idelalisib potentialet til at påvirke andre lægemidler, der metaboliseres af CYP3A, som kan føre til øgede serumkoncentrationer af det andet produkt (se pkt. 4.5). Når idelalisib administreres sammen med andre lægemidler, henvises til produktresuméerne (SPC'er) for de andre præparater for anbefalinger angående administration sammen med CYP3A4-hæmmere. Samtidig behandling med idelalisib og CYP3A-substrater med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (f.eks. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, quinidin, ergotamin, dihydroergotamin, quetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam) bør undgås, og der bør om muligt anvendes andre lægemidler, som er mindre følsomme over for CYP3A4-hæmning.

Nedsat leverfunktion

Det anbefales at intensivere overvågning for bivirkninger hos patienter med nedsat leverfunktion, da eksponeringen forventes at være øget i denne population, især hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Der blev ikke inkluderet nogen patienter med svært nedsat leverfunktion i kliniske studier af idelalisib. Der rådes til forsigtighed, når Zydelig administreres til denne population.

Kronisk hepatitis

Idelalisib er ikke blevet undersøgt hos patienter med kronisk aktiv hepatitis, herunder viral hepatitis. Der rådes til forsigtighed, når Zydelig administreres til patienter med aktiv hepatitis.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende meget sikker kontraktion, mens de tager idelalisib og i 1 måned efter behandlingsophør (se pkt. 4.6). Kvinder, der bruger hormonel kontraktion skal tilføje en barrieremetode, som ekstra kontraktion da det aktuelt er ukendt, om idelalisib kan reducere effektiviteten af hormonel kontraktion.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Idelalisib metaboliseres primært via aldehydoxidase, og i mindre grad via CYP3A og glukuronidation (UGT1A4). Den primære metabolit er GS-563117, som ikke er farmakologisk aktiv. Idelalisib og GS-563117 er substrater af P-gp og BCRP.

Virkning af andre lægemidler på idelalisibs farmakokinetik

CYP3A-inducere

Et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie fandt at administration af en enkeltdosis 150 mg idelalisib sammen med rifampicin (en kraftig CYP3A-inducer) førte til en ~75 % reduktion i idelalisib AUC_{inf}. Administration af Zydelig sammen med moderate eller stærke CYP3A-inducere, såsom rifampicin, phenytoin, prikbladet perikon eller carbamazepin bør undgås, da det kan føre til nedsat virkning (se pkt. 4.4).

CYP3A/P-gp-hæmmere

Et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie fandt at administration af en enkeltdosis 400 mg idelalisib sammen med 400 mg ketoconazol én gang dagligt (en kraftig CYP3A-, P-gp- og BCRP-hæmmer) førte til en 26 % forhøjelse i C_{max} og en 79 % forhøjelse i AUC_{inf} for idelalisib. En indledende dosisjustering af idelalisib anses ikke for at være nødvendig ved administration sammen med CYP3A/P-gp-hæmmere, men det anbefales at intensivere overvågning for bivirkninger.

Virkning af idelalisib på andre lægemidlers farmakokinetik

CYP3A-substrater

Idelalisibs primære metabolit, GS-563117, er en kraftig CYP3A-hæmmer. Et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie fandt at administration af idelalisib sammen med midazolam (et følsomt CYP3A-substrat) førte til en ~140 % forhøjelse i C_{max} og en ~440 % forhøjelse i AUC_{inf} for midazolam på grund af CYP3A-hæmning af GS-563117. Administration af idelalisib sammen med CYP3A-substrater kan øge deres systemiske eksponeringer og øge eller forlænge deres terapeutiske aktivitet og bivirkninger. *In vitro* var CYP3A4-hæmningen irreversibel, og det forventes derfor at tage flere dage at vende tilbage til normal enzymaktivitet efter administrationen af idelalisib stoppes.

Potentielle interaktioner mellem idelalisib ved administration sammen med lægemidler, der er CYP3A-substrater er opstillet i tabel 1 (en stigning er indikeret ved "↑"). Denne liste er ikke udtømmende, og den er kun beregnet til at være vejledende. Generelt henvises til produktresuméet for det andet præparat for anbefalinger vedrørende administration sammen med CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.4).

Tabel 1: Interaktioner mellem idelalisib og andre lægemidler, der er CYP3A-substrater

Lægemiddel	Forventet virkning af idelalisib på lægemidelniveauer	Klinisk anbefaling ved administration sammen med idelalisib
ALFA 1-ADRENORECEPTORANTAGONISTER		
Alfuzosin	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bør ikke administreres sammen med alfuzosin.

Lægemiddel	Forventet virkning af idelalisib på lægemiddelniveauer	Klinisk anbefaling ved administration sammen med idelalisib
ANALGETIKA		
Fentanyl, alfentanil, metadon, buprenorfin/naloxon	↑ serumkoncentrationer	Nøje overvågning af bivirkninger (f.eks. respirationsdepression, sedation) anbefales.
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron, kinidin	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bør ikke administreres sammen med amiodaron eller kinidin.
Bepridil, disopyramid, lidocain	↑ serumkoncentrationer	Klinisk overvågning anbefales.
MIDLER MOD CANCER		
Tyrosinkinasehæmmere, såsom dasatinib og nilotinib, også vincristin og vinblastin	↑ serumkoncentrationer	Nøje overvågning af tolerancen over for disse midler mod cancer anbefales.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	↑ serumkoncentrationer	Monitorering af international normaliseret ratio (INR) anbefales ved administration sammen med og efter ophør af idelalisib-behandling.
ANTIKNVULSIVA		
Carbamazepin	↑ serumkoncentrationer	Niveauerne af antikonvulsiva bør monitoreres.
ANTIDEPRESSIVA		
Trazodon	↑ serumkoncentrationer	Nøje dosistitrering af det antidepressive middel og overvågning af det antidepressive respons anbefales.
LÆGEMIDLER MOD ARTRITIS URICA		
Colchicin	↑ serumkoncentrationer	Dosisreduktion af colchicin kan være nødvendig. Idelalisib bør ikke administreres sammen med colchicin til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.
ANTIHYPERTENSIVA		
Amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nicardipin	↑ serumkoncentrationer	Klinisk overvågning af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales.
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ serumkoncentrationer	Klinisk overvågning anbefales.
Antimykobakterielle midler		
Rifabutin	↑ serumkoncentrationer	Øget overvågning for rifabutin-associerede bivirkninger, herunder neutropeni og uveitis, anbefales.
HCV-proteasehæmmere		
Boceprevir, telaprevir	↑ serumkoncentrationer	Klinisk overvågning anbefales.

Lægemiddel	Forventet virkning af idelalisib på lægemiddelniveauer	Klinisk anbefaling ved administration sammen med idelalisib
Makrolid-antibiotika		
Clarithromycin, telithromycin	↑ serumkoncentrationer	Dosisjustering af clarithromycin er ikke nødvendig hos patienter med normal nyrefunktion eller let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] 60-90 ml/min). Klinisk overvågning anbefales af patienter med CrCl < 90 ml/min. For patienter med CrCl < 60 ml/min bør alternative antibakterielle midler overvejes. Klinisk overvågning anbefales for telithromycin.
ANTIPSYKOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Quetiapin, pimozid	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bør ikke administreres sammen med quetiapin eller pimozid. Andre lægemidler, som f.eks. olanzapin, kan overvejes.
ENDOTELIN-RECEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	↑ serumkoncentrationer	Der bør udvises forsigtighed, og patienterne bør observeres nøje for bosentanrelateret toksicitet.
SEKALEALKALOIDER		
Ergotamin, dihydroergotamin	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bør ikke administreres sammen med ergotamin eller dihydroergotamin.
STOFFER, DER FREMMER MAVE-TARM-MOTILITETEN		
Cisaprid	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bør ikke administreres sammen med cisaprid.
GLUKOKORTIKOIDER		
Inhalerede/nasale kortikosteroider: Budesonid, fluticason	↑ serumkoncentrationer	Klinisk overvågning anbefales.
Oralt budesonid	↑ serumkoncentrationer	Klinisk overvågning anbefales for øgede tegn/symptomer på kortikosteroidvirkninger.
HMG-CO-A-REDUKTASEHÆMMERE		
Lovastatin, simvastatin	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bør ikke administreres sammen med lovastatin eller simvastatin.
Atorvastatin	↑ serumkoncentrationer	Klinisk overvågning anbefales, og en lavere startdosis af atorvastatin kan overvejes. Alternativt kan det overvejes at skifte til pravastatin, rosuvastatin eller pitavastatin.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus	↑ serumkoncentrationer	Terapeutisk overvågning anbefales.

Lægemiddel	Forventet virkning af idelalisib på lægemiddelniveauer	Klinisk anbefaling ved administration sammen med idelalisib
INHALERET BETA-AGONIST		
Salmeterol	↑ serumkoncentrationer	Salmeterol bør ikke administreres sammen med idelalisib. Kombinationen kan føre til en øget risiko for kardiovaskulære uønskede hændelser forbundet med salmeterol, herunder QT-forlængelse, palpitationer og sinus-takykardi.
FOSFODIESTERASEHÆMMERE		
Sildenafil	↑ serumkoncentrationer	For pulmonal arteriel hypertension: Idelalisib bør ikke administreres sammen med sildenafil.
Tadalafil	↑ serumkoncentrationer	Der skal udvises forsigtighed, og dosisreduktion kan overvejes, når tadalafil administreres sammen med idelalisib. Til erektil dysfunktion:
Sildenafil, tadalafil	↑ serumkoncentrationer	Der skal udvises særlig forsigtighed, og dosisreduktion kan overvejes, når sildenafil eller tadalafil ordineres sammen med idelalisib med øget overvågning for bivirkninger.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (oral), triazolam	↑ serumkoncentrationer	Idelalisib bør ikke administreres sammen med midazolam (oral) eller triazolam.
Buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ serumkoncentrationer	Monitorering af koncentrationen af sedativa/hypnotika anbefales, og dosisreduktion kan overvejes.

CYP2C8-substrater

Idelalisib både hæmmede og inducerede CYP2C8 *in vitro*, men det er ukendt, om dette kan overføres til en *in vivo*-virkning på CYP2C8-substrater. Der rådes til forsigtighed, hvis Zydelig anvendes sammen med lægemidler med et snævert terapeutisk indeks, der er substrater for CYP2C8 (paclitaxel).

Substrater for inducerbare enzymer (f.eks. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 og UGT)

Idelalisib inducerede adskillige enzymer *in vitro*, og en risiko for nedsat eksponering og dermed reduceret virkning over for substrater af inducerbare enzymer, såsom CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 og UGT kan ikke udelukkes. Der rådes til forsigtighed, hvis Zydelig anvendes sammen med lægemidler med et snævert terapeutisk indeks, der er substrater for disse enzymer (warfarin, phenytoin, S-mephenytoin).

BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3- og P-gp-substrater

Administration sammen med flere doser idelalisib 150 mg to gange dagligt hos raske personer førte til sammenlignelige eksponeringer over for rosuvastatin (AUC 90 % CI: 87; 121) og digoxin (AUC 90 % CI: 98; 111), hvilket ikke tyder på en klinisk relevant hæmning af BCRP, OATP1B1/1B3 eller systemisk P-gp af idelalisib. En risiko for P-gp-hæmning i mave-tarm-kanalen, der kunne føre til øget eksponering af følsomme substrater over for intestinallyt P-gp, såsom dabigatranetexilat, kan ikke udelukkes.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Baseret på fund hos dyr kan idelalisib forårsage fosterskade. Kvinder bør undgå at blive gravide, mens de tager Zydelig og i op til en måned efter endt behandling. Derfor skal kvinder i den fertile alder anvende meget sikker kontraception, mens de tager Zydelig og i 1 måned efter behandlingsophør. Det er aktuelt ukendt, om idelalisib kan reducere effektiviteten af hormonel kontraception, og derfor skal kvinder, der bruger hormonel kontraception, tilføje en barrieremetode, som ekstra kontraception.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af idelalisib til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Zydelig bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om idelalisib/metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning skal ophøre under behandling med Zydelig.

Fertilitet

Der er ingen humane data om idelalisibs virkning på fertiliteten. Dyrestudier indikerer mulighed for skadelige virkninger af idelalisib på fertilitet og føtal udvikling (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Zydelig påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Vurderingen af bivirkninger er baseret på to fase 3-studier (studie 312-0116 og studie 312-0119) og seks fase 1- og fase 2-studier. Studie 312-0116 var et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, hvor 110 patienter med tidligere behandlet CLL fik idelalisib + rituximab. Desuden fik 86 patienter fra dette studie, som blev randomiseret til placebo + rituximab, efterfølgende idelalisib som enkeltstof i et forlængelsesstudie (studie 312-0117). Studie 312-0119 var et randomiseret, kontrolleret, åbent studie, hvor 173 patienter med tidligere behandlet CLL fik idelalisib + ofatumumab. Fase 1- og fase 2-studierne vurderede sikkerheden af idelalisib hos i alt 535 patienter med hæmatologisk malignitet, herunder 399 patienter, som fik idelalisib (en hvilken som helst dosis) som enkeltstof, og 136 patienter, som fik idelalisib i kombination med et anti-CD20 monoklonalt antistof (rituximab eller ofatumumab).

Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, der blev rapporteret med idelalisib alene eller i kombination med anti-CD20 et monoklonalt antistof (rituximab eller ofatumumab) er opstillet i tabel 2. Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældnen ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret i kliniske studier hos patienter med hæmatologisk malignitet, som fik idelalisib

Reaktion	Alle grader	Grad ≥ 3
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>		
Infektioner (herunder <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoni og CMV)*	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Blod og lymfesystem</i>		
Neutropeni	Meget almindelig	Meget almindelig
Lymfocytose**	Meget almindelig	Almindelig
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		
Pneumonitis	Almindelig	Almindelig
Organiserende pneumoni	Ikke almindelig	Ikke almindelig
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		
Diarré/colitis	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Lever og galdeveje</i>		
Forhøjet transaminase	Meget almindelig	Meget almindelig
Hepatocellulær leverskade	Almindelig	Almindelig
<i>Hud og subkutane væv</i>		
Udslæt***	Meget almindelig	Almindelig
Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse	Sjælden	Sjælden
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>		
Pyreksi	Meget almindelig	Almindelig
<i>Undersøgelser</i>		
Forhøjede triglycerider	Meget almindelig	Almindelig

* Omfatter opportunistiske infektioner samt bakterielle og virale infektioner såsom pneumoni, bronkitis og sepsis.

** Idelalisib-induceret lymfocytose skal ikke betragtes som progressiv sygdom ved fravær af andre kliniske fund (se afsnit 5.1).

*** Omfatter de foretrukne termer eksfoliativ dermatitis, udslæt, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt, hudsygdom og eksfoliativt udslæt.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner (se pkt. 4.4)

En generelt højere forekomst af infektioner (herunder infektioner af grad 3 og 4) blev observeret i idelalisib-armene sammenlignet med kontrolarmene i de kliniske studier med idelalisib. De hyppigst observerede infektioner var i luftvejene og septiske hændelser. I mange tilfælde blev patogenet ikke identificeret, dog var konventionelle og opportunistiske patogener, herunder PJP og CMV, blandt de identificerede. Næsten alle PJP-infektioner, herunder tilfælde med dødelig udgang, opstod uden PJP-profylakse. Der er set tilfælde af PJP efter seponering af idelalisib.

Udslæt

Udslæt var generelt let til moderat og førte til seponering hos 1,7 % af patienterne. I studie 312-0116/0117 og 312-0119 forekom udslæt (rapporteret som eksfoliativ dermatitis, udslæt, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt og hudsygdom) hos 28,3 % af de patienter, der fik idelalisib + et anti-CD20 monoklonalt antistof (rituximab eller ofatumumab), og hos 7,7 % af de patienter, der kun fik et anti-CD20 monoklonalt antistof (rituximab eller ofatumumab). Af disse havde 4,9 %, som fik idelalisib + et anti-CD20 monoklonalt antistof (rituximab eller ofatumumab), og 1,0 %, der kun fik et anti-CD20 monoklonalt antistof (rituximab eller ofatumumab), udslæt af grad 3, og ingen patienter havde en grad 4-hændelse. Udslættet gik typisk væk ved behandling (f.eks. topikale og/eller orale steroider, diphenhydramin) og ved dosisafbrydelse i svære tilfælde (se pkt. 5.3, fototoksicitet).

Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4)

Sjældne tilfælde af SJS og TEN er forekommet, når idelalisib blev administreret samtidigt med andre lægemidler forbundet med disse syndromer (bendamustin, rituximab, allopurinol og amoxicillin). SJS eller TEN forekom inden for en måned efter administration af lægemiddelkombinationen, og er resulteret i dødelig udgang.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Hvis der forekommer en overdosering, skal patienten overvåges for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8). Behandling af en overdosis med Zydelig består af generel støttende behandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske tilstand.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: **L01XX47**

Virkningsmekanisme

Idelalisib hæmmer phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ (PI3K δ), som er hyperaktiv ved B-celle-maligniteter, og som er afgørende for en række signalerings-pathways, der stimulerer celledeling, overlevelse, celledmigration til oprindelsesstedet og retention af maligne celler i det lymfoide væv og knoglemarven. Idelalisib er en selektiv hæmmer af bindingen af adenosin-5'-triphosphat (ATP) til det katalytiske domæne af PI3K δ , hvilket fører til en hæmning af fosforyleringen af phosphatidylinositol, en vigtig sekundær lipidmessenger, og forhindrer fosforyleringen af Akt (proteinkinase B).

Idelalisib inducerer apoptose og hæmmer celledelingen i cellelinjer, der stammer fra maligne B-celler, og i primære tumorceller. Via hæmning af CXCR4 og CXCR5 kemokinreceptorernes signalering, der induceres af hhv. kemokinerne CXCL12 og CXCL13, hæmmer idelalisib celledmigration til oprindelsestedet og retention af maligne B-celler i tumor-mikromiljøet, herunder lymfatisk væv og i knoglemarven.

Der er ikke identificeret nogen mekanistiske forklaringer på udviklingen af resistens over for behandlingen med idelalisib i kliniske studier. Der er ikke planlagt yderligere undersøgelser af dette emne i de igangværende studier af B-celle-malignitet.

Farmakodynamisk virkning

Elektrokardiografisk

Idelalisibs virkning (150 mg og 400 mg) på QT/QTc-intervallet blev evalueret i et placebokontrolleret og positivt kontrolleret (moxifloxacin 400 mg) overkrydsningsstudie hos 40 raske personer. Ved en dosis 2,7 gange den maksimalt anbefalede dosis, forlængede idelalisib ikke QT/QTc-intervallet (dvs. < 10 ms).

Lymfocytose

Efter start af idelalisib er der blevet observeret en midlertidig stigning i antallet af lymfocytter (dvs. ≥ 50 % stigning fra baseline og over det absolutte lymfocytaltal på 5.000/mikroliter). Dette sker hos cirka to tredjedele af patienter med CLL, som behandles med idelalisib monoterapi, og en

fjerdedel af patienter med CLL behandlet med idelalisib kombinationsterapi. Start af isoleret lymfocytose forekommer typisk i de første 2 uger af behandling med idelalisib og er ofte forbundet med reduceret lymfadenopati. Denne observerede lymfocytose er en farmakodynamisk virkning og skal ikke betragtes som progressiv sygdom ved fravær af andre kliniske fund.

Klinisk virkning ved kronisk lymfatisk leukæmi

Idelalisib i kombination med rituximab

Studie 312-0116 var et fase 3 randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 220 patienter med tidligere behandlet CLL, som havde behov for behandling, men som ikke blev anset for at være egnede til cytotoxisk kemoterapi. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til 8 cyklusser rituximab (første cyklus med 375 mg/m² kropsoverfladeareal (BSA, *body surface area*), efterfølgende cyklusser med 500 mg/m² BSA) i kombination med enten oralt placebo to gange dagligt eller med idelalisib 150 mg to gange dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medianalderen var 71 år (interval: 47 til 92), hvor 78,2 % af patienterne var over 65 år; 65,5 % var mænd og 90,0 % var hvide, 64,1 % have et Rai-stadie på III eller IV, og 55,9 % havde et Binet-stadie på C. De fleste patienter havde dårlige cytogenetiske prognostiske faktorer: 43,2 % havde en 17p kromosomdeletion og/eller tumorprotein 53 (*TP53*) mutation, og 83,6 % havde ikke muterede gener i den variable region af den tunge kæde af immunglobulinet (*IGHV*). Mediantiden fra diagnose af CLL til randomisering var 8,5 år. Patienterne havde en median *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) score på 8. Det mediane antal tidligere behandlinger var 3,0. Næsten alle (95,9 %) patienter havde tidligere fået anti-CD20 monoklonale antistoffer. Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS, *progression free survival*). Virkningsresultaterne er opsummeret i tabel 3 og 4. Kaplan-Meier-kurven for PFS ses i figur 1.

Sammenlignet med behandling med rituximab + placebo førte behandling med idelalisib + rituximab til statistisk signifikante og klinisk meningsfulde forbedringer i det fysiske velbehag, socialt velbehag, funktionelt velbehag samt i de leukæmi-specifikke underskalaer fra *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia* (FACT-LEU)-instrumenterne, og til statistisk signifikante og klinisk meningsfulde forbedringer i angst, depression og sædvanlige aktiviteter, målt ved hjælp af *EuroQoL Five-Dimensions* (EQ-5D)-instrumentet.

Tabel 3: Virkningsresultater fra studie 312-0116

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

CI: konfidensinterval; R: rituximab; n: antal patienter, der responderer; N: antal patienter i gruppen; NR: ikke nået (*not reached*). Analyserne af PFS, samlet responsrate (ORR, *overall response rate*) og lymfeknude responsrate (LNR, *lymph node response rate*) var baseret på evaluering af en uafhængig bedømmelseskomité (IRC, *independent review committee*).

* ORR defineret som andelen af patienter, som opnåede et fuldstændigt respons (CR, *complete response*) eller et delvist respons (PR, *partial response*) baseret på 2013 *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) responskriterier og Cheson (2012).

** LNR defineret som andelen af patienter, som opnåede en $\geq 50\%$ reduktion i summen af produkterne for de største vinkelrette diametre af indekslæsionerne. Kun patienter, der både havde *baseline* samt ≥ 1 evaluerbare vurderinger efter *baseline* blev inkluderet i denne analyse.

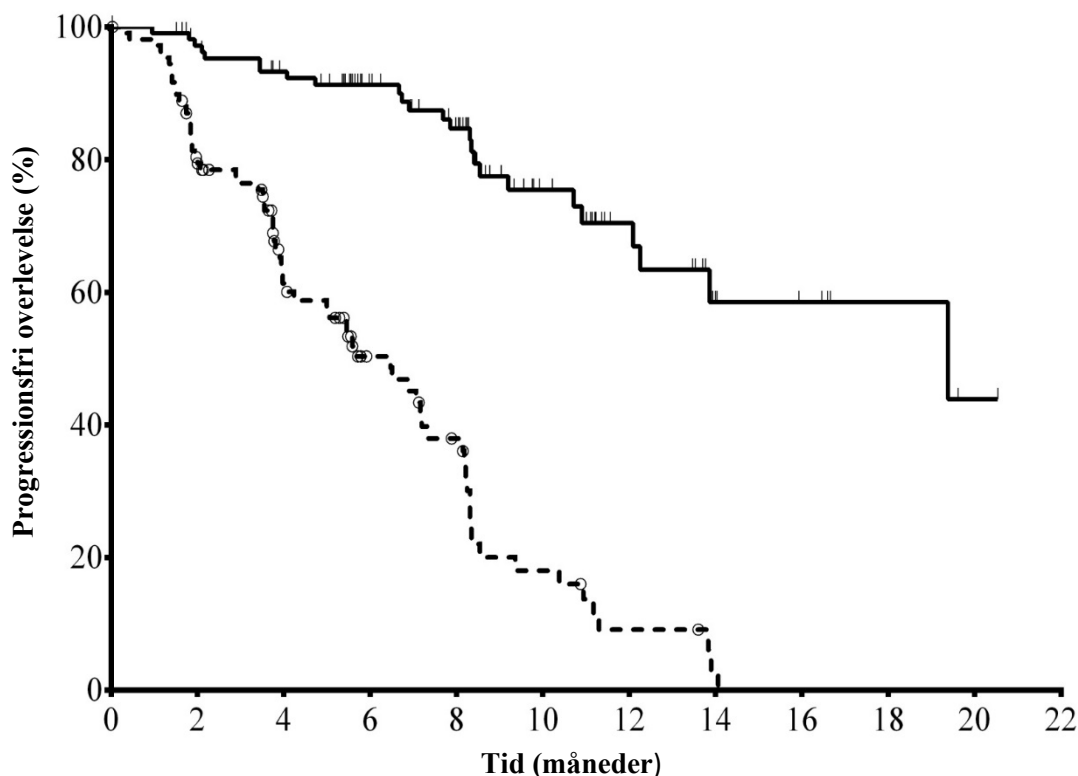
^ Analysen af samlet overlevelse (OS, *overall survival*) inkluderer data fra patienter, der fik placebo + R i studie 312-0116 og efterfølgende fik idelalisib i et forlængelsesstudie, baseret på *intent-to-treat*-analyse.

Tabel 4: Oversigt over PFS og responsrater i præspecificerede undergrupper fra studie 312-0116

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

CI: konfidensinterval; R: rituximab; N: antal patienter pr. gruppe; NR: ikke nået (*not reached*)

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for PFS fra studie 312-0116 (*intent-to-treat*-population)



N med risiko (hændelser)

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)

Fuldt optrukken linje: idelalisib + R (N = 110), stiplet linje: placebo + R (N = 110)

R: rituximab; N: antal patienter i gruppen

Analysen af PFS var baseret på evaluering af en IRC. For patienter i gruppen med placebo + R inkluderer oversigten data op til den første idelalisib-dosis i et forlængelsesstudie.

Der indgik 64 patienter i studie 101-08/99 med tidligere ubehandlet CLL, herunder 5 patienter med småcellet lymfatisk lymfom (SLL). Patienterne fik idelalisib 150 mg to gange dagligt, og rituximab 375 mg/m² BSA ugentligt for 8 doser. ORR var 96,9 %, med 12 CR'er (18,8 %) og 50 PR'er (78,1 %), herunder 3 CR'er og 6 PR'er hos patienter med en 17p-deletion og/eller *TP53*-mutation, og 2 CR'er og 34 PR'er hos patienter med ikke muteret *IGHV*. Den mediane varighed af responset (DOR) er ikke nået.

Idelalisib i kombination med ofatumumab

Studie 312-0119 var et fase 3, randomiseret, åbent multicenterstudie med parallelle grupper med 261 patienter med tidligere behandlet CLL, som havde målbar lymfadenopati, var behandlingskrævende og oplevede CLL-progression < 24 måneder siden, den sidste tidligere behandling var gennemført. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få idelalisib 150 mg to gange dagligt og 12 infusioner af ofatumumab i løbet af 24 uger, eller kun 12 infusioner med ofatumumab i løbet af 24 uger. Den første infusion af ofatumumab blev administreret med en dosis på 300 mg og efterfølgende infusioner med en dosis på enten 1.000 mg i gruppen med idelalisib + ofatumumab eller en dosis på 2.000 mg i gruppen kun med ofatumumab. Dosis blev givet ugentligt for 7 doser og dernæst hver 4. uge for 4 doser. Idelalisib blev taget indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medianalderen var 68 år (interval 61-74), hvor 64,0 % af patienterne var over 65 år, 71,3 % var mænd, og 84,3 % var hvide, 63,6 % have Rai-stadie III eller IV, og 58,2 % havde Binet-stadie C. De fleste patienter havde prognostisk dårlige cytogenetiske faktorer: 39,5 % havde 17p-kromosomdeletion og/eller *TP53*-mutation, og 78,5 % havde ikke-muterede gener for *IGHV*. Mediantiden fra diagnosticering var 7,7 år. Patienterne havde en median CIRS-score på 4. Det mediane antal tidligere behandlinger var 3,0. Det primære endepunkt var PFS. Virkningsresultaterne er opsummeret i tabel 5 og 6. Kaplan-Meier-kurven for PFS ses i figur 2.

Tabel 5: Virkningsresultater fra studie 312-0119

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

CI: konfidensinterval; O: ofatumumab; n: antal patienter, der responderer; N: antal patienter i gruppen; NR: ikke nået (*not reached*). Analyserne af PFS, samlet responsrate (ORR, *overall response rate*) og lymfeknude-responsrate (LNR, *lymph node response rate*) var baseret på evaluering foretaget af en uafhængig bedømmelseskommité (IRC, *independent review committee*).

* ORR defineret som andelen af patienter, som opnåede fuldstændigt respons (CR, *complete response*) eller delvist respons (PR, *partial response*), og opretholdt deres respons i mindst 8 uger.

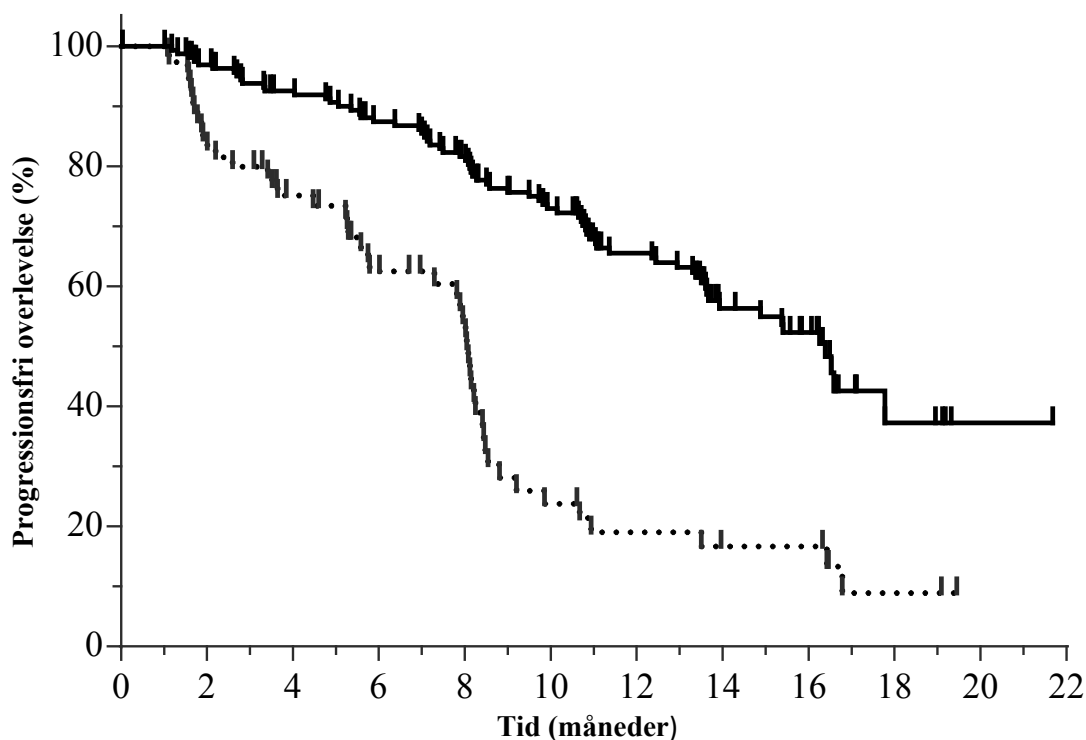
** LNR defineret som andelen af patienter, som opnåede ≥ 50 % reduktion i summen af produkterne af de største vinkelrette diametre i indekslæsionerne. Kun patienter, der både havde *baseline* vurdering og ≥ 1 evaluerbare vurderinger efter *baseline*, blev inkluderet i denne analyse.

Tabel 6: Oversigt over PFS og responsrater i præspecificerede undergrupper fra studie 312-0119

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

CI: konfidensinterval; O: ofatumumab; N: antal patienter pr. gruppe

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for PFS fra studie 312-0119 (intent-to-treat-population)



N med risiko (hændelser)

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)

Fuldt optrukken linje: idelalisib + O (N = 174), stiple linje: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: antal patienter i gruppen

Klinisk virkning ved follikulært lymfom

Idelalisibs sikkerhed og virkning blev vurderet i et klinisk multicenterstudie med en enkelt arm (studie 101-09), som blev udført hos 125 patienter med indolent B-celle non-Hodgkin lymfom (iNHL, herunder: FL, n = 72; SLL, n = 28; lymfoplasmacytisk lymfom/Waldenströms makroglobulinæmi [LPL/WM], n = 10; og marginalzonelymfom [MZL], n = 15). Alle patienterne var refraktære til

rituximab, og 124 ud af 125 patienter var refraktære til mindst et alkylerende stof. Et hundrede og tolv (89,6 %) patienter var refraktære til deres sidste behandlingsprogram, før de indgik i studiet.

Ud af de 125 patienter, der indgik, var 80 (64 %) mænd, og medianalderen var 64 år (interval: 33 til 87 år), og 110 (89 %) var hvide. Patienterne fik 150 mg idelalisib oralt to gange dagligt, indtil bevis for sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Det primære endepunkt var ORR defineret som andelen af patienter, der opnåede et CR eller PR (baseret på de reviderede responskriterier for malignt lymfom [Cheson]), og for patienter med Waldenströms makroglobulinæmi, et mindre respons (MR) (baseret på responsvurderingen for Waldenströms makroglobulinæmi [Owen]). DOR var et sekundært endepunkt, og det blev defineret som tiden fra det første dokumenterede respons (CR, PR eller MR) til den første dokumentation af sygdomsprogression eller død af enhver årsag. Virkningsresultater er opsummeret i tabel 7.

Tabel 7: Oversigt af responset hos patienter med FL behandlet med idelalisib (IRC-vurdering)

Karakteristik	Studiepersoner n (%)
ORR (follikulært lymfom)* 95 % CI	39 (54,2) 42,0 – 66,0
ORR (alle patienter)* 95 % CI	71 (56,8) 47,6 – 65,6
Responskategori (follikulært lymfom)* CR PR	6 (8,3) 33 (45,8)

CI: konfidensinterval, n: antal patienter, der responderer

* Respons bestemt af en uafhængig bedømmelseskomité (IRC), hvor ORR = fuldstændigt respons (CR) + delvist respons (PR).

Den mediane DOR for alle patienter var 12,5 måneder (12,5 måneder for patienter med SLL og ikke nået for patienter med FL, LPL/WM og MZL). Blandt de 122 patienter med målbare lymfeknuder både ved *baseline* og efter *baseline* opnåede 67 patienter (54,9 %) en ≥ 50 % reduktion fra *baseline* i summen af produkterne for diametrene (SPD, *sum of the products of the diameters*) af indekslæsionerne. 10 (8,0 %) af de patienter, der ikke responderede, havde progressiv sygdom som bedste respons og 2 (1,6 %) kunne ikke evalueres. Den mediane OS, herunder langvarig opfølgning for alle 125 patienter, var 20,3 måneder.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med idelalisib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af modne B-celle-neoplasmer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af en enkeltdosis idelalisib, blev maksimale plasmakoncentrationer observeret 2 til 4 timer efter indtagelse under ikke-fastende betingelser og efter 0,5 til 1,5 timer under fastende betingelser.

Efter administration af 150 mg idelalisib to gange dagligt, var gennemsnittet (intervallet) C_{max} og AUC ved *steady-state* hhv. 1.953 (272; 3.905) ng/ml og 10.439 (2.349; 29.315) ng•t/ml for idelalisib og 4.039 (669; 10.897) ng/ml og 39.744 (6.002; 119.770) ng•t/ml for GS-563117. Plasmaeksponeringerne (C_{max} og AUC) for idelalisib er ca. dosisproportionale fra 50 mg til 100 mg, og mindre end dosisproportionale over 100 mg.

Virkning af mad

I forhold til fastende betingelser førte administration af en tidlig kapselformulering af idelalisib sammen med et måltid med højt fedtindhold ikke til nogen ændring i C_{max} og til en 36 % forhøjelse i gennemsnitlig AUC_{inf} . Idelalisib kan administreres uden hensyntagen til mad.

Fordeling

Idelalisib er 93 - 94 % bundet til humane plasmaproteiner ved koncentrationer der observeres klinisk. Det gennemsnitlige koncentrationsforhold mellem blod og plasma var ca. 0,5. Det tilsyneladende fordelingsvolumen for idelalisib (gennemsnit) var ca. 96 l.

Biotransformation

Idelalisib metaboliseres primært via aldehydoxidase, og i mindre grad via CYP3A og UGT1A4. Den primære og eneste cirkulerende metabolit, GS-563117, er inaktiv over for PI3K δ .

Elimination

Den terminale eliminationshalveringstid for idelalisib var 8,2 (interval: 1,9; 37,2) timer, og den tilsyneladende clearance af idelalisib var 14,9 (interval: 5,1; 63,8) l/t efter oral administration af idelalisib 150 mg to gange daglig. Efter en enkelt 150 mg oral dosis af [^{14}C]-mærket idelalisib, blev hhv. ca. 78 % og 15 % udskilt i fæces og urin. Uændret idelalisib udgjorde 23 % af den totale radioaktivitet, der blev genfundet i urinen i løbet af 48 timer, og 12 % af den totale radioaktivitet, der blev genfundet i fæces i løbet af 144 timer.

In vitro interaktionsdata

In vitro-data indikerede, at idelalisib ikke er en hæmmer af de metaboliserende enzymer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A eller UGT1A1, eller af transporterne OAT1, OAT3 eller OCT2.

GS-563117 er ikke en hæmmer af de metaboliserende enzymer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller UGT1A1, eller af transporterne P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT2.

Specielle populationer

Køn og race

Populationsfarmakokinetiske analyser indikerede, at køn og race ikke havde nogen klinisk relevant virkning på eksponeringerne over for idelalisib eller GS-563117.

Ældre

Populationsfarmakokinetiske analyser indikerede, at alder ikke havde nogen klinisk relevant virkning på eksponeringerne over for idelalisib eller GS-563117, herunder ældre patienter (65 år og derover), sammenlignet med yngre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Et studie af idelalisibs farmakokinetik og sikkerhed blev udført hos raske personer samt patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl på 15 til 29 ml/min). Efter en enkelt 150 mg dosis blev der ikke observeret nogen klinisk relevante ændringer i eksponering over for idelalisib eller GS-563117 hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske personer.

Nedsat leverfunktion

Et studie af idelalisibs farmakokinetik og sikkerhed blev udført hos raske personer og hos patienter med moderat (Child-Pugh klasse B) eller svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion. Efter en enkelt 150 mg dosis var idelalisib AUC (totalt, dvs. bundet plus ubundet) ~60 % højere ved moderat og svært nedsat funktion, sammenlignet med matchede kontroller. Idelalisib AUC (ubundet), efter der tages hensyn til forskelle i proteinbinding, var ~80 % (1,8 gange) højere ved moderat og ~152 % (2,5 gange) højere ved svært nedsat leverfunktion, sammenlignet med matchede kontroller.

Pædiatrisk population

Idelalisibs farmakokinetik hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Gentagen dosistoksicitet

Idelalisib inducerede lymfoid depletion i milten, tymus, lymfeknuderne og tarmassocieret lymfoidt væv. Generelt var B-lymfocytafhængige områder mere påvirkede end T-lymfocytafhængige områder. Hos rotter har idelalisib potentialet for at hæmme T-afhængigt antistofrespons. Idelalisib hæmmede imidlertid ikke det normale værtsrespons mod *Staphylococcus aureus*, og det forstærkede ikke den myelosuppressive virkning af cyklofosfamid. Idelalisib anses ikke for at have en bred immunosuppressiv aktivitet.

Idelalisib inducerede inflammatoriske ændringer hos både rotter og hunde. I studier op til 4 uger hos rotter og hunde blev levernekrose observeret ved hhv. 7 og 5 gange den humane eksponering, baseret på AUC. Forhøjelser i serumtransaminase korrelerede med levernekrose hos hunde, men blev ikke observeret hos rotter. Der blev ikke observeret nedsat leverfunktion eller kroniske transaminaseforhøjelser hos rotter eller hunde i studier, der varede 13 uger eller længere.

Genotoksicitet

Idelalisib inducerede ikke mutationer i den mikrobielle mutagenese (Ames)-analyse, det var ikke klastogent i *in vitro* kromosomsaberrationsanalysen med humane perifere blodlymfocytter, og det var ikke genotoksisk i *in vivo* rotte mikronukleusstudiet.

Karcinogenicitet

Idelalisibs potentielle karcinogenicitet blev evalueret i et 26-ugers transgent RasH2 musestudie og et 2-årigt rottestudie. Idelalisib var ikke kræftfremkaldende ved eksponeringer på op til 1,4/7,9 gange (begge køn) hos mus sammenlignet med eksponeringen hos patienter med hæmatologiske maligniteter, der fik den anbefalede dosis på 150 mg to gange dagligt. En dosisrelateret forøgelse af pankreatiske øcelletumorer blev observeret med lav hyppighed hos hanrotter ved eksponeringer op til 0,4 gange sammenlignet med den menneskelige eksponering ved den anbefalede dosis; lignende fund blev ikke konstateret hos hunrotter ved 0,62 gange eksponeringsmargin.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

I et embryoføtal udviklingsstudie med rotter blev der observeret øget post-implantationstab, misdannelser (ingen kaudal vertebra og i nogle tilfælde også ingen sakral vertebra), variationer i skelettet og lavere legemsvægt af fosteret. Der blev observeret misdannelser ved eksponeringer fra 12 gange den humane eksponering baseret på AUC. Virkningerne på embryoføtal udvikling blev ikke undersøgt i en anden dyreart.

Degeneration af de seminiferuse tubuli i testiklerne blev observeret i 2 til 13 ugers studier med gentagne doser hos hunde og rotter, men ikke i studier, der varede 26 uger eller længere. I et fertilitetsstudie hos hanrotter blev der observeret reduktioner i vægten af epididymis og testikler, men uden bivirkninger på parrings- eller fertilitetsparametre, og ingen degeneration eller tab i spermatogenese blev observeret. Fertiliteten hos hunner blev ikke påvirket hos rotter.

Fototoksicitet

Evalueret af potentialet for fototoksicitet i den embryoniske murine fibroblastcellelinje BALB/c 3T3 var inkonklusiv for idelalisib på grund af cytotoxicitet i *in vitro*-analysen. Den primære metabolit, GS-563117, kan øge fototoksicitet, når cellerne samtidigt eksponeres over for UVA-lys. Der er en potentiel risiko for, at idelalisib, via den primære metabolit, GS-563117, kan forårsage fotosensitivitet hos behandlede patienter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellosematrium
Carboxymethylstivelsesnatrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titandioxid (E171)
Talcum (E553B)
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-tabletbeholder med et børnesikkert lukke af polypropylen, der indeholder 60 filmovertrukne tabletter og en vatspiral af polyester.

Hver karton indeholder 1 tabletbeholder.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/938/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. september 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 8 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ansøgeren skal fremsende den endelige forsøgsrapport for fase 3-forlængelsesstudiet GS-US-312-0117 til vurdering af virkningen og sikkerheden af idelalisib (GS-1101) i kombination med rituximab ved tidligere behandlet CLL. Der skal fremsendes opdateringer om PFS, OS og varighed af responset for patienter med eller uden 17p-deletion/ <i>TP53</i> -mutation og for hele populationen.	31. december 2018
Ansøgeren skal fremsende den endelige forsøgsrapport for fase 2-studiet 101-09 til vurdering af virkningen og sikkerheden af idelalisib hos patienter med indolent B-celle NHL, der var refraktære til rituximab og alkylereende stoffer. Der skal fremsendes opdaterede resultater omkring sikkerhed og virkning, herunder samlet overlevelse og opdaterede analyser for patienter med lymfopeni ved <i>baseline</i> .	30. juni 2019
Ansøgeren skal fremsende den endelige forsøgsrapport for forlængelsesstudiet 101-99.	31. december 2018

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zydelig 100 mg filmovertrukne tabletter
Idelalisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg idelalisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sunset yellow FCF (E110), se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/938/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zydelig 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ TABLETBEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zydelig 100 mg filmovertrukne tabletter
Idelalisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg idelalisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sunset yellow FCF (E110), se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/938/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zydelig 150 mg filmovertrukne tabletter
Idelalisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg idelalisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/938/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zydelig 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ TABLETBEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zydelig 150 mg filmovertrukne tabletter
Idelalisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg idelalisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/938/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. UNIK IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

18. UNIK IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBAR DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Zydelig 100 mg filmovertrukne tabletter Idelalisib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zydelig
3. Sådan skal du tage Zydelig
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zydelig er et lægemiddel mod kræft, som indeholder det aktive stof idelalisib. Det virker ved at blokere virkningerne af et enzym, som er involveret i multiplikationen og overlevelsen af visse hvide blodlegemer, som kaldes lymfocytter. Da dette enzym er overaktiveret i visse kræftagtige hvide blodlegemer, vil Zydelig ved at blokere det dræbe og reducere antallet af kræftceller.

Zydelig kan anvendes til behandling af to forskellige kræftsygdomme:

Kronisk lymfatisk leukæmi

Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) er en kræftsygdom i en type hvide blodlegemer, som kaldes B-lymfocytter. Ved denne sygdom deler lymfocytterne sig for hurtigt og lever for længe, så der cirkulerer for mange af dem i blodet.

Ved CLL anvendes Zydelig sammen med et andet lægemiddel (rituximab eller ofatumumab) hos patienter med visse højrisiko-faktorer og hos patienter, hvor kræften er vendt tilbage efter mindst én tidligere behandling.

Follikulært lymfom

Follikulært lymfom (FL) er en kræftsygdom i en type hvide blodlegemer, som kaldes B-lymfocytter. Ved follikulært lymfom deler B-lymfocytterne sig for hurtigt og lever for længe, så der er for mange af dem i lymfeknuderne. Ved FL anvendes Zydelig alene hos patienter, hvis deres kræftsygdom ikke responderede på behandling med to tidligere kræftbehandlinger.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zydelig

Tag ikke Zydelig

- hvis du er **allergisk** over for idelalisib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zydelig (angivet i punkt 6).
→ **Kontakt lægen**, hvis dette gælder dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Zydelig. Fortæl det til lægen:

- hvis du har leverproblemer
- hvis du har andre medicinske sygdomme (især en infektion eller feber)

Der er forekommet alvorlige og dødelige infektioner hos patienter, som tager Zydelig. Du skal tage ekstra medicin, som din læge vil ordinere, mens du tager Zydelig, for at forebygge en type infektion. Din læge vil monitorere dig for tegn på infektion. Kontakt straks din læge, hvis du bliver syg (især med feber, hoste eller vejrtrækningsbesvær), mens du tager Zydelig.

Fortæl straks lægen, hvis du eller andre bemærker, at du har: hukommelsestab, problemer med at tænke, gangbesvær eller synstab – dette kan skyldes en meget sjælden men alvorlig hjerneinfektion, der kan være dødelig (progressiv multifocal leukoencephalopati eller PML).

Du vil have behov for at få taget regelmæssige blodprøver før og under behandlingen med Zydelig. Dette er for at kontrollere, at du ikke har en infektion, at din lever fungerer korrekt, og at dine blodtal er normale. Hvis det er nødvendigt kan din læge beslutte sig for at stoppe behandlingen i et stykke tid, før behandlingen startes igen med den samme eller en lavere dosis. Din læge kan også beslutte sig for at stoppe behandlingen med Zydelig permanent.

Zydelig kan forårsage svær diarré. Fortæl det straks til lægen ved det første tegn på diarré.

Zydelig kan forårsage lungebetændelse. Fortæl det straks til lægen:

- hvis du har nyopstået eller forværret hoste
- hvis du er stakåndet eller har vejrtrækningsbesvær

Svære tilfælde af hudvabler er blevet rapporteret hos nogle personer, som fik Zydelig samtidigt med andre lægemidler, der vides at forårsage disse eventuelt livstruende tilstande. Vablerne kan også omfatte slimhinden i munden, kønsdelene og/eller øjnene. Afskalning af huden kan føre til alvorlig infektion. Fortæl det straks til lægen:

- hvis du har rødme og vabler på huden
- hvis du har hævelse og vabler i slimhinden i munden, kønsdelene og/eller øjnene

Laboratorieundersøgelser vil muligvis vise en stigning i antallet af hvide blodlegemer (“kaldet lymfocytter”) i dit blod i de første par uger med behandling. Dette forventes og kan vare i et par måneder. Det betyder sædvanligvis ikke, at din blodkræft er blevet værre. Din læge vil kontrollere dine blodtal før eller under behandling med Zydelig og i sjældne tilfælde vil lægen give dig et andet lægemiddel. Tal med lægen om, hvad dine testresultater betyder.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt til denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Zydelig

Zydelig bør ikke anvendes sammen med andre lægemidler, medmindre lægen har fortalt dig, at det er sikkert at gøre det.

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette er yderst vigtigt, da lægemidlenes virkning kan forstærkes eller svækkes, hvis der bruges mere end ét lægemiddel på samme tid.

Hvis du tager Zydelig sammen med visse lægemidler, kan det stoppe dem fra at virke korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. Du skal især fortælle det til lægen, hvis du tager nogle af de følgende lægemidler:

- **alfuzosin**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle en forstørret blærehals
- **dabigatran, warfarin**, lægemidler, der anvendes til at fortynde blodet
- **amiodaron, bepridil, disopyramid, lidocain, quinidin**, lægemidler, der anvendes til at behandle hjerte problemer
- **dihydroergotamin, ergotamin**, lægemidler, der anvendes til at behandle migræne-hovedpine
- **cisaprid**, et lægemiddel, der anvendes til at lindre visse maveproblemer
- **pimozid**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle unormale tanker og følelser
- **midazolam, triazolam**, når det tages gennem munden, til at hjælpe dig med at sove og/eller lindre angst
- **quetiapin**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle skizofreni, bipolar lidelse og svær depressiv lidelse
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin**, lægemidler, der anvendes til at behandle højt blodtryk og hjerte problemer
- **bosentan**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle pulmonal arteriel hypertension
- **sildenafil, tadalafil**, lægemidler, der anvendes til at behandle impotens og pulmonal hypertension, en lungesygdom, der gør det vanskeligt at trække vejret
- **budesonid, fluticason**, lægemidler, der anvendes til at behandle høfeber og astma, og **salmeterol**, anvendes til at behandle astma
- **rifabutin**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle bakterieinfektioner, herunder tuberkulose
- **itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol**, lægemidler, der anvendes til at behandle svampeinfektioner
- **boceprevir, telaprevir**, lægemidler, der anvendes til at behandle hepatitis C
- **carbamazepin, S-mephenytoin, phenytoin**, lægemidler, der anvendes til at forebygge krampeanfald
- **rifampicin**, et lægemiddel, der anvendes til at forebygge og behandle tuberkulose og andre infektioner
- **Prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*)**, et naturlægemiddel mod depression og angst
- **alfentanil, fentanyl, metadon, buprenorfin/naloxon**, lægemidler, der anvendes til smertelindring
- **ciclosporin, sirolimus, tacrolimus**, lægemidler, der anvendes til at kontrollere din krops immunrespons efter en transplantation
- **colchicin**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle podagra
- **trazodon**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle depression
- **buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, lægemidler, der anvendes til at behandle lidelser i nervesystemet
- **dasatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastin, vincristin**, lægemidler, der anvendes til at behandle kræft
- **orale eller implanterede hormonale præventionsmidler**, anvendes til at forebygge graviditet
- **clarithromycin, telithromycin**, lægemidler, der anvendes til at behandle bakterieinfektioner
- **atorvastatin, lovastatin, simvastatin**, lægemidler, der anvendes til at sænke kolesterolniveaue

Zydelig kan ordineres i kombination med andre lægemidler til behandling af CLL. Det er meget vigtigt, at du også læser indlægssedlerne, der leveres med disse lægemidler.

Spørg lægen, hvis du har spørgsmål om nogle af dine lægemidler.

Graviditet og amning

- **Zydelig må ikke anvendes under graviditet.** Der er ingen information om sikkerheden af dette lægemiddel til gravide kvinder.

- **Anvend en meget sikker præventionsmetode** for at undgå at blive gravid, mens du behandles med Zydelig, og i 1 måned efter din sidste behandling.
- **Zydelig kan få p-piller og implanterede hormonelle præventionsmidler til at være mindre effektive.** Du skal også anvende en barrieremetode til prævention, såsom kondomer eller spiral, mens du tager Zydelig, og i 1 måned efter din sidste behandling.
- **Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid.**

Du må ikke amme, når du tager Zydelig. Hvis du i øjeblikket ammer, skal du kontakte lægen, før du starter behandlingen. Det er ukendt, om det aktive stof i Zydelig udskilles i human mælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Zydelig påvirker din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Zydelig indeholder sunset yellow FCF (E110)

Fortæl det til lægen, hvis du har allergi over for sunset yellow FCF (E110). Zydelig (100 mg filmovertrukne tabletter) indeholder sunset yellow FCF, hvilket kan medføre allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du tage Zydelig

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Den anbefalede dosis er 150 mg, der tages gennem munden, to gange dagligt. Din læge kan imidlertid reducere denne dosis til 100 mg to gange dagligt, hvis du oplever særlige bivirkninger.

Zydelig kan tages med eller uden mad.

Slug tabletten hel. Tabletten må ikke tygges eller knuses. Fortæl det til lægen, hvis du har problemer med at sluge tabletter.

Hvis du har taget for meget Zydelig

Hvis du ved et uheld tager mere end den anbefalede dosis Zydelig, kan du have en øget risiko for bivirkninger med dette lægemiddel (se punkt 4, *Bivirkninger*).

Kontakt øjeblikkeligt lægen eller den nærmeste skadestude for rådgivning. Tag tabletbeholderen og denne indlægsseddel med dig, så du let kan beskrive, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage Zydelig

Sørg for ikke at springe en dosis med Zydelig over. Hvis du har sprunget en dosis over, og det er mindre end 6 timer siden, du skulle have taget dosen, skal du straks tage den glemte dosis. Tag dernæst din næste dosis som sædvanligt. Hvis du har sprunget en dosis over, og det er mere end 6 timer siden, du skulle have taget dosen, skal du vente og tage den næste dosis til den sædvanlige tid.

Du må ikke holde op med at tage Zydelig

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen fortæller dig det.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige.

HOLD OP med at tage Zydelig og søg straks lægehjælp, hvis du oplever noget af følgende:

- rødme og vabler på huden
- hævelse og vabler i slimhinden i munden, kønsdelene og/eller øjnene

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- diarré/betændelse i tyktarmen
- udslæt
- ændringer i antallet af hvide blodlegemer
- infektioner
- feber

Blodprøver kan også vise:

- forhøjet niveau af leverenzymmer i blodet

Almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lungebetændelse
- leverbeskadigelse
-

Blodprøver kan også vise:

- øgede niveauer i blodet af fedt

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zydelig indeholder:

- **Aktivt stof:** idelalisib. Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg idelalisib.

- **Øvrige indholdsstoffer:**

Tabletkerne:

Microkrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose (E463), croscarmellosenatrium, carboxymethylstivelsesnatrium, magnesiumstearat.

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol (E1203), macrogol 3350 (E1521), titandioxid (E171), talcum (E553B), sunset yellow FCF (E110).

Udseende og pakningsstørrelser

De filmovertrukne tabletter er orange, ovale tabletter, påtrykt ”GSI” på den ene side og ”100” på den anden side.

De følgende pakningsstørrelser er tilgængelige: ydre karton indeholdende 1 plastikbeholder med 60 filmovertrukne tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Zydelig 150 mg filmovertrukne tabletter Idelalisib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zydelig
3. Sådan skal du tage Zydelig
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zydelig er et lægemiddel mod kræft, som indeholder det aktive stof idelalisib. Det virker ved at blokere virkningerne af et enzym, som er involveret i multiplikationen og overlevelsen af visse hvide blodlegemer, som kaldes lymfocytter. Da dette enzym er overaktiveret i visse kræftagtige hvide blodlegemer, vil Zydelig ved at blokere det dræbe og reducere antallet af kræftceller.

Zydelig kan anvendes til behandling af to forskellige kræftsygdomme:

Kronisk lymfatisk leukæmi

Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) er en kræftsygdom i en type hvide blodlegemer, som kaldes B-lymfocytter. Ved denne sygdom deler lymfocytterne sig for hurtigt og lever for længe, så der cirkulerer for mange af dem i blodet.

Ved CLL anvendes Zydelig sammen med et andet lægemiddel (rituximab eller ofatumumab) hos patienter med visse højrisiko-faktorer og hos patienter, hvor kræften er vendt tilbage efter mindst én tidligere behandling.

Follikulært lymfom

Follikulært lymfom (FL) er en kræftsygdom i en type hvide blodlegemer, som kaldes B-lymfocytter. Ved follikulært lymfom deler B-lymfocytterne sig for hurtigt og lever for længe, så der er for mange af dem i lymfeknuderne. Ved FL anvendes Zydelig alene hos patienter, hvis deres kræftsygdom ikke responderede på behandling med to tidligere kræftbehandlinger.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zydelig

Tag ikke Zydelig

- hvis du er **allergisk** over for idelalisib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zydelig (angivet i punkt 6).
→ **Kontakt lægen**, hvis dette gælder dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Zydelig. Fortæl det til lægen:

- hvis du har leverproblemer
- hvis du har andre medicinske sygdomme (især en infektion eller feber)

Der er forekommet alvorlige og dødelige infektioner hos patienter, som tager Zydelig. Du skal tage ekstra medicin, som din læge vil ordinere, mens du tager Zydelig, for at forebygge en type infektion. Din læge vil monitorere dig for tegn på infektion. Kontakt straks din læge, hvis du bliver syg (især med feber, hoste eller vejrtrækningsbesvær), mens du tager Zydelig.

Fortæl straks lægen, hvis du eller andre bemærker, at du har: hukommelsestab, problemer med at tænke, gangbesvær eller synstab – dette kan skyldes en meget sjælden men alvorlig hjerneinfektion, der kan være dødelig (progressiv multifocal leukoencephalopati eller PML).

Du vil have behov for at få taget regelmæssige blodprøver før og under behandlingen med Zydelig. Dette er for at kontrollere, at du ikke har en infektion, at din lever fungerer korrekt, og at dine blodtal er normale. Hvis det er nødvendigt kan din læge beslutte sig for at stoppe behandlingen i et stykke tid, før behandlingen startes igen med den samme eller en lavere dosis. Din læge kan også beslutte sig for at stoppe behandlingen med Zydelig permanent.

Zydelig kan forårsage svær diarré. Fortæl det straks til lægen ved det første tegn på diarré.

Zydelig kan forårsage lungebetændelse. Fortæl det straks til lægen:

- hvis du har nyopstået eller forværret hoste
- hvis du er stakåndet eller har vejrtrækningsbesvær

Svære tilfælde af hudvabler er blevet rapporteret hos nogle personer, som fik Zydelig samtidigt med andre lægemidler, der vides at forårsage disse eventuelt livstruende tilstande. Vablerne kan også omfatte slimhinden i munden, kønsdelene og/eller øjnene. Afskalning af huden kan føre til alvorlig infektion. Fortæl det straks til lægen:

- hvis du har rødme og vabler på huden
- hvis du har hævelse og vabler i slimhinden i munden, kønsdelene og/eller øjnene

Laboratorieundersøgelser vil muligvis vise en stigning i antallet af hvide blodlegemer (“kaldet lymfocytter”) i dit blod i de første par uger med behandling. Dette forventes og kan vare i et par måneder. Det betyder sædvanligvis ikke, at din blodkræft er blevet værre. Din læge vil kontrollere dine blodtal før eller under behandling med Zydelig og i sjældne tilfælde vil lægen give dig et andet lægemiddel. Tal med lægen om, hvad dine testresultater betyder.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt til denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Zydelig

Zydelig bør ikke anvendes sammen med andre lægemidler, medmindre lægen har fortalt dig, at det er sikkert at gøre det.

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette er yderst vigtigt, da lægemidlenes virkning kan forstærkes eller svækkes, hvis der bruges mere end ét lægemiddel på samme tid.

Hvis du tager Zydelig sammen med visse lægemidler, kan det stoppe dem fra at virke korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. Du skal især fortælle det til lægen, hvis du tager nogle af de følgende lægemidler:

- **alfuzosin**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle en forstørret blærehals
- **dabigatran, warfarin**, lægemidler, der anvendes til at fortynde blodet
- **amiodaron, bepridil, disopyramid, lidocain, quinidin**, lægemidler, der anvendes til at behandle hjerteproblemer
- **dihydroergotamin, ergotamin**, lægemidler, der anvendes til at behandle migræne-hovedpine
- **cisaprid**, et lægemiddel, der anvendes til at lindre visse maveproblemer
- **pimozid**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle unormale tanker og følelser
- **midazolam, triazolam**, når det tages gennem munden, til at hjælpe dig med at sove og/eller lindre angst
- **quetiapin**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle skizofreni, bipolar lidelse og svær depressiv lidelse
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin**, lægemidler, der anvendes til at behandle højt blodtryk og hjerteproblemer
- **bosentan**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle pulmonal arteriel hypertension
- **sildenafil, tadalafil**, lægemidler, der anvendes til at behandle impotens og pulmonal hypertension, en lungesygdom, der gør det vanskeligt at trække vejret
- **budesonid, fluticason**, lægemidler, der anvendes til at behandle høfeber og astma, og **salmeterol**, anvendes til at behandle astma
- **rifabutin**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle bakterieinfektioner, herunder tuberkulose
- **itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol**, lægemidler, der anvendes til at behandle svampeinfektioner
- **boceprevir, telaprevir**, lægemidler, der anvendes til at behandle hepatitis C
- **carbamazepin, S-mephenytoin, phenytoin**, lægemidler, der anvendes til at forebygge krampeanfald
- **rifampicin**, et lægemiddel, der anvendes til at forebygge og behandle tuberkulose og andre infektioner
- **Prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*)**, et naturlægemiddel mod depression og angst
- **alfentanil, fentanyl, metadon, buprenorfin/naloxon**, lægemidler, der anvendes til smertelindring
- **ciclosporin, sirolimus, tacrolimus**, lægemidler, der anvendes til at kontrollere din krops immunrespons efter en transplantation
- **colchicin**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle podagra
- **trazodon**, et lægemiddel, der anvendes til at behandle depression
- **buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, lægemidler, der anvendes til at behandle lidelser i nervesystemet
- **dasatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastin, vincristin**, lægemidler, der anvendes til at behandle kræft
- **orale eller implanterede hormonale præventionsmidler**, anvendes til at forebygge graviditet
- **clarithromycin, telithromycin**, lægemidler, der anvendes til at behandle bakterieinfektioner
- **atorvastatin, lovastatin, simvastatin**, lægemidler, der anvendes til at sænke kolesterolniveaue

Zydelig kan ordineres i kombination med andre lægemidler til behandling af CLL. Det er meget vigtigt, at du også læser indlægssedlerne, der leveres med disse lægemidler.

Spørg lægen, hvis du har spørgsmål om nogle af dine lægemidler.

Graviditet og amning

- **Zydelig må ikke anvendes under graviditet.** Der er ingen information om sikkerheden af dette lægemiddel til gravide kvinder.

- **Anvend en meget sikker præventionsmetode** for at undgå at blive gravid, mens du behandles med Zydelig, og i 1 måned efter din sidste behandling.
- **Zydelig kan få p-piller og implanterede hormonelle præventionsmidler til at være mindre effektive.** Du skal også anvende en barrieremetode til prævention, såsom kondomer eller spiral, mens du tager Zydelig, og i 1 måned efter din sidste behandling.
- **Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid.**

Du må ikke amme, når du tager Zydelig. Hvis du i øjeblikket ammer, skal du kontakte lægen, før du starter behandlingen. Det er ukendt, om det aktive stof i Zydelig udskilles i human mælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Zydelig påvirker din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Zydelig

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Den anbefalede dosis er 150 mg, der tages gennem munden, to gange dagligt. Din læge kan imidlertid reducere denne dosis til 100 mg to gange dagligt, hvis du oplever særlige bivirkninger.

Zydelig kan tages med eller uden mad.

Slug tabletten hel. Tabletten må ikke tygges eller knuses. Fortæl det til lægen, hvis du har problemer med at sluge tabletter.

Hvis du har taget for meget Zydelig

Hvis du ved et uheld tager mere end den anbefalede dosis Zydelig, kan du have en øget risiko for bivirkninger med dette lægemiddel (se punkt 4, *Bivirkninger*).

Kontakt øjeblikkeligt lægen eller den nærmeste skadestude for rådgivning. Tag tabletbeholderen og denne indlægsseddel med dig, så du let kan beskrive, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage Zydelig

Sørg for ikke at springe en dosis med Zydelig over. Hvis du har sprunget en dosis over, og det er mindre end 6 timer siden, du skulle have taget dosen, skal du straks tage den glemte dosis. Tag dernæst din næste dosis som sædvanligt. Hvis du har sprunget en dosis over, og det er mere end 6 timer siden, du skulle have taget dosen, skal du vente og tage den næste dosis til den sædvanlige tid.

Du må ikke holde op med at tage Zydelig

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen fortæller dig det.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige.

HOLD OP med at tage Zydelig og søg straks lægehjælp, hvis du oplever noget af følgende:

- rødme og vabler på huden
- hævelse og vabler i slimhinden i munden, kønsdelene og/eller øjnene

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- diarré/betændelse i tyktarmen
- udslæt
- ændringer i antallet af hvide blodlegemer
- infektioner
- feber

Blodprøver kan også vise:

- forhøjet niveau af leverenzymmer i blodet

Almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lungebetændelse
- leverbeskadigelse

Blodprøver kan også vise:

øgede niveauer af fedt i blodet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zydelig indeholder:

- **Aktivt stof:** idelalisib. Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg idelalisib.

- **Øvrige indholdsstoffer:**

Tabletterne:

Microkrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose (E463), croscarmellosenatrium, carboxymethylstivelsesnatrium, magnesiumstearat.

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol (E1203), macrogol 3350 (E1521), titandioxid (E171), talcum (E553B), rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

De filmovertrukne tabletter er lyserøde, ovale tabletter, påtrykt ”GSI” på den ene side og ”150” på den anden side.

De følgende pakningsstørrelser er tilgængelige: ydre karton indeholdende 1 plastikbeholder med 60 filmovertrukne tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.