

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Zydelig 100 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af idelalisibi.

Hjálparefni með þekktu verkun: Hver tafla inniheldur 0,1 mg sunset yellow FCF (E110) (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Appelsínugul, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla 9,7 mm x 6,0 mm að stærð, ígreipt á annarri hliðinni með „GSI“ og „100“ á hinni hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Zydelig er ætlað til samtímis notkunar með einstofna mótiefni gegn CD20 (rituximabi eða ofatumumabi) við meðferð fullorðinna sjúklinga með langvinnt eítílfrumuhvítblæði (*chronic lymphocytic leukaemia*, CLL):

- sem hafa fengið meðferð minnst einu sinni áður (sjá kafla 4.4) eða
- sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum með 17p brottfall eða *TP53* stökkbreytingar sem uppfylla ekki skilyrði fyrir neinar aðrar meðferðir (sjá kafla 4.4).

Zydelig er ætlað sem einlyfjameðferð til notkunar við meðferð fullorðinna sjúklinga með risaaitlingasarkmeini (*follicular lymphoma*, FL) sem hafa ekki svarað tveimur fyrri meðferðaráætlunum (sjá kafla 4.4).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Zydelig skal vera í höndum læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur Zydelig er 150 mg, til inntöku tvisvar á dag. Halda skal meðferð áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða fram kemur óviðunandi eiturverkun.

Ef sjúklingur gleymir skammti af Zydelig innan 6 klst. frá því að lyfið er notað venjulega skal hann nota skammtinn sem gleymst hefur eins fljótt og hægt er og halda áfram venjulegri skammtaáætlun. Ef sjúklingur gleymir skammti lengur en 6 klst. skal hann ekki nota skammtinn sem gleymst hefur og halda einfaldlega áfram með venjulega skammtaáætlun.

### Breyting skammta

#### Hækkun lifrartransamínasa

Stöðva verður meðferð með Zydelig ef fram kemur 3. eða 4. stigs hækkun amínótransferasa (alanín amínótransferasa [ALT]/aspartat amínótransferasa [AST] > 5 x efri eðlileg mörk [upper limit of normal, ULN]). Þegar gildin eru aftur komin á 1. stig eða lægra (ALT/AST ≤ 3 x ULN), má hefja að nýju meðferð með 100 mg tvisvar á dag.

Verði ekki aftur hækkun, má hækka skammtinn í 150 mg tvisvar á dag samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknisins.

Komi hækkun aftur fram verður að stöðva meðferð með Zydelig þar til gildum frá 1. stigi eða lægra er aftur náð, en þá getur lækirinn íhugað að hefja gjöf að nýju með 100 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.4 og 4.8).

#### Niðurgangur/ristilbólga

Stöðva verður meðferð með Zydelig við 3. eða 4. stigs niðurgangur/ristilbólgu. Þegar niðurgangur/ristilbólga er aftur kominn á 1. stig eða lægra má hefja að nýju meðferð með 100 mg tvisvar á dag. Komi niðurgangur/ristilbólga ekki fram aftur, má hækka skammtinn í 150 mg tvisvar á dag samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknisins (sjá kafla 4.8).

#### Lungnabólga

Stöðva verður meðferð með Zydelig við grun um lungnabólgu (*pneumonitis*). Þegar lungnabólgan hefur hjaðnað og ef endurmeðferð er ákjósanleg, má íhuga að hefja að nýju meðferð með 100 mg tvisvar á dag. Hætta verður varanlega meðferð með Zydelig sé um að ræða í meðallagi eða alvarlega lungnabólgu með einkennum eða trefjavefslungnabólgu (*organising pneumonia*) (sjá kafla 4.4 og 4.8).

#### Útbrot

Stöðva verður meðferð með Zydelig við 3. eða 4. stigs útbrot. Þegar útbrot eru aftur komin á 1. stig eða lægra má hefja að nýju meðferð með 100 mg tvisvar á dag. Komi útbrot ekki fram aftur, má hækka skammtinn í 150 mg tvisvar á dag samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknisins (sjá kafla 4.8).

#### Daufkyrningafæð

Stöðva skal meðferð með Zydelig hjá sjúklingum þegar heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) er minni en 500 á mm<sup>3</sup>. Fylgjast skal með ANC a.m.k. vikulega þar til ANC nær ≥ 500 á mm<sup>3</sup> en þá má hefja skömmtun Zydelig á ný með 100 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).

ANC 1.000 til < 1.500/mm <sup>3</sup>	ANC 500 til < 1.000/mm <sup>3</sup>	ANC < 500/mm <sup>3</sup>
Viðhaldið skömmtun Zydelig.	Viðhaldið skömmtun Zydelig.  Fylgist með ANC a.m.k. vikulega.	Gerið hlé á skömmtun Zydelig.  Fylgist með ANC a.m.k. vikulega fram að ANC ≥ 500/mm <sup>3</sup> , en þá má hefja skömmtun Zydelig á ný með 100 mg tvisvar á dag.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Aldraðir

Ekki er þörf á sérstakri skammtaáðlögun hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.2).

##### Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á neinni skammtaáðlögun hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á neinni skammtaaðlögun Zydelig við upphaf meðferðar hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi, en mælt er með auknu eftirliti með aukaverkunum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar til að hægt sé að ráðleggja um skammtastærðir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Því er mælt með því að varúðar sé gætt þegar Zydelig er gefið þessum sjúklingahópi og mælt er með auknu eftirliti með aukaverkunum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Zydelig hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Zydelig er til inntöku. Leiðbeina skal sjúklingum að gleypa töfluna í heilu lagi. Filmuhúðaða töfluna má hvorki tyggja né mylja. Filmuhúðaða töfluna má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Alvarlegar sýkingar

Ekki skal hefja meðferð með Zydelig hjá sjúklingum sem sýna nokkur merki um yfirstandandi altækar bakteríu-, sveppa- eða veirusýkingar.

Alvarlegar og banvænar sýkingar hafa komið fram við notkun idelalisibs, þ.m.t. tækifærissýkingar á borð við *Pneumocystis jirovecii* lungnabólgu og stórfrumuveiru (cýtómegalóveiru). Því skal gefa öllum sjúklingum fyrirbyggjandi meðferð við *Pneumocystis jirovecii* lungnabólgu meðan á meðferð stendur með idelalisibi og í 2 til 6 mánuði eftir að meðferð er hætt. Tímalengd fyrirbyggjandi aðgerða eftir meðferð skal byggjast á klínísku mati og getur tekið tillit til áhættuþátta sjúklings eins og samhliða barksterameðferðar og langvarandi daufkyrningafæðar (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum hvað varðar einkenni í öndunarfærum meðan á meðferð stendur. Sjúklingum skal ráðlagt að tilkynna tafarlaust um ný einkenni í öndunarfærum.

Mælt er með reglulegu klínísku eftirliti og að fylgjast með rannsóknarniðurstöðum hvað varðar sýkingu af völdum stórfrumuveiru hjá sjúklingum með jákvæða mótefnagreiningu fyrir stórfrumuveiru við upphaf meðferðar með idelalisibi eða þegar til staðar eru aðrar vísbendingar um sögu um sýkingu af völdum stórfrumuveiru. Fylgjast skal vel með sjúklingum með veirublóðsýkingu af völdum stórfrumuveiru án tilheyrandi klínískra einkenna. Hjá sjúklingum með vísbendingar um veirublóðsýkingu af völdum stórfrumuveiru og klínísk merki um sýkingu af völdum stórfrumuveiru, skal íhuga að stöðva tímabundið meðferð með idelalisibi þar til sýkingin hefur gengið til baka. Ef ávinningur þess að halda áfram meðferð með idelalisibi vegur þyngra en áhættan, skal íhuga að gefa fyrirbyggjandi meðferð gegn sýkingu af völdum stórfrumuveiru.

Tilkynnt hefur verið um tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) eftir notkun idelalisibs í tengslum við fyrri eða samhliða ónæmisbælandi meðferðir sem tengdar hafa verið við PML heilabólgu. Læknar skulu hafa PML heilabólgu í huga við samanburðargreiningu sjúklinga með ný eða versnandi taugafræðileg, vitsmunaleg eða hegðunartengd teikn eða einkenni. Ef grunur leikur á PML heilabólgu skal framkvæma viðeigandi greiningarmat og stöðva meðferð þar til PML heilabólga hefur verið útilokuð. Í vafatilvikum skal íhuga að vísa sjúklingi til taugasérfræðings og á viðeigandi greiningaraðferðir fyrir PML heilabólgu, þar með talið segulómun, helst með skuggaefni, prófun á heila- og mænuvökva fyrir DNA JC-veiru og íhuga skal endurtekið taugafræðilegt mat.

### Daufkyrningafæð

Vart varð við meðferðartengda daufkyrningafæð af stigi 3 eða 4, hjá sjúklingum sem fengu idelalisib, þ.m.t. daufkyrningafæð ásamt hita. Fylgjast skal með fjölda blóðkorna hjá öllum sjúklingum a.m.k. á 2 vikna fresti á fyrstu 6 mánuðum meðferðar með idelalisibi og a.m.k. vikulega hjá sjúklingum þegar heildarfjöldi daufkyrninga er innan við 1.000 á mm<sup>3</sup> (sjá kafla 4.2).

### Eiturverkanir á lifur

Í klínískum rannsóknum með idelalisibi hefur komið fram 3. og 4. stigs hækkun ALT og AST (> 5 x ULN). Einnig hefur verið greint frá lifrarfrumuskaða, þ.m.t. lifrabilun. Aukning á lifrartransamínösum kom yfirleitt fram innan fyrstu 12 vikna meðferðar og gekk til baka þegar skammtagjöf var stöðvuð tímabundið (sjá kafla 4.2). Af þeim sjúklingum sem hófu aftur idelalisib-meðferð á lægri skammti fengu 26% aftur hækkun á ALT/AST. Stöðva verður meðferð með Zydelig ef fram kemur 3. eða 4. stigs hækkun á ALT/AST og fylgjast með lifrarstarfsemi. Meðferð má hefja að nýju með lægri skammti þegar gildin eru aftur komin á 1. stig eða lægra (ALT/AST ≤ 3 x ULN).

Fylgjast verður með ALT, AST og heildarmagni bilirúbíns hjá öllum sjúklingum á 2 vikna fresti fyrstu 3 mánuðina og síðan samkvæmt klínískum ábendingum. Ef fram kemur 2. stigs hækkun ALT og/eða AST eða meira, verður að fylgjast með ALT, AST og heildarmagni bilirúbíns hjá sjúklingum vikulega þar til gildin eru komin aftur á 1. stig eða lægra.

### Niðurgangur/ristilbólga

Tilvik alvarlegrar lyfjatengdrar ristilbólgu komu fram tiltölulega seint (mánuðum) eftir að meðferð hófst, stundum með hraðri versnun, en leystist innan nokkurra vikna þegar skammtagjöf var stöðvuð tímabundið og veitt var viðbótarmeðferð gegn einkennum (t.d. bólgueyðandi lyf svo sem búdesóníð til inntöku).

Mjög takmörkuð reynsla er af meðferð sjúklinga með sögu um bólgusjúkdóm í þörmum.

### Lungnabólga og trefjavefslungnabólga (*organising pneumonia*)

Tilkynnt hefur verið um tilvik lungnabólgu og trefjavefslungnabólgu (sum banvæn) með idelalisibi. Hjá sjúklingum með alvarlega lungnasjúkdóma skal stöðva meðferð með idelalisibi tímabundið og meta sjúklinginn m.t.t. sjúkdómsorsaka. Ef í meðallagi eða alvarleg lungnabólga með einkennum eða trefjavefslungnabólga greinast, skal hefja viðeigandi meðferð og hætta varanlega lyfjagjöf með idelalisibi.

### Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos í húðþekju

Tilkynnt hefur verið um banvæn tilvik Stevens-Johnson heilkennis og eitrunardreploss í húðþekju við samhliða gjöf idelalisibs og annarra lyfja sem tengjast þessum heilkenni. Ef grunur leikur á Stevens-Johnson heilkenni eða eitrunardreplosi í húðþekju, skal stöðva gjöf idelalisibs tafarlaust og veita sjúklingnum viðeigandi meðferð.

### CYP3A-virkjar

Útsetning fyrir idelalisibi getur minnkað við samhliða gjöf með CYP3A-virkjum eins og rifampicíni, fenýtóíni, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) eða karbamazepíni. Þar sem minni þéttni idelalisib í blóðvökva getur valdið minni virkni, skal forðast samhliða gjöf Zydelig með í meðallagi öflugum eða öflugum CYP3A-virkjum (sjá kafla 4.5).

### CYP3A-hvarfefni

Helsta umbrotsefni idelalisibs, GS-563117, er öflugur CYP3A4 hemill. Því getur idelalisib haft milliverkanir við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A, sem getur leitt til aukinnar þéttni hins lyfsins í sermi (sjá kafla 4.5). Þegar idelalisib er gefið samhliða öðrum lyfjum, verður að skoða samantekt um eiginleika lyfs (SmPC) varðandi önnur lyf til að finna ráðleggingar um samhliða gjöf með CYP3A4 hemlum. Forðast skal samhliða meðferð með idelalisibi og CYP3A-hvarfefnum með alvarlegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir (t.d. alfúzósín, amíódarón, císapríð, pimozíð, kínidín, ergotamín, díhýdróergótamín, quetiapín, lovastatín, simvastatín, sildenafil, mídazólám, tríazólám) og ef mögulegt er skal nota lyf sem hafa minna næmi fyrir CYP3A4 hemlun.

### Skert lifrarstarfsemi

Mælt er með auknu eftirliti með aukaverkunum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi því gert er ráð fyrir að útsetning aukist hjá þessum hópi, einkum hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Engir sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi tóku þátt í klínískum rannsóknum með idelalisib. Mælt með því að varúðar sé gætt þegar Zydelig er gefið þessum sjúklingahópi.

### Langvinn lifrabólga

Idelalisib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með langvinna virka lifrabólgu, þ.m.t. veirulifrabólgu. Gæta skal varúðar þegar Zydelig er gefið sjúklingum með virka lifrabólgu.

### Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun idelalisibs stendur og í 1 mánuð eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6). Konur sem nota hormónagetnaðarvarnarlyf ættu að nota getnaðarvörn án hormóna sem aukalega getnaðarvörn þar sem ekki er vitað nú hvort idelalisib getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja.

### Hjálprefni

Zydelig inniheldur azo-litarefnið sunset yellow FCF (E110), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Idelalisib umbrotar fyrst og fremst fyrir tilstilli aldehyð oxídasu og í minna mæli fyrir tilstilli CYP3A og glúkúróníð-tengingar (UGT1A4). Helsta umbrotsefni þess er GS-563117 sem er ekki lyfjafræðilega virkt. Idelalisib og GS-563117 eru hvarfefni P-gp og BCRP.

### Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf idelalisib

#### *CYP3A-virkjar*

Klínísk rannsókn á milliverkunum sýndi að samhliða gjöf með stökum skammti með 150 mg af idelalisibi með rifampicíni (öflugur CYP3A-virkir) leiddi til ~75% lækkunar á idelalisib  $AUC_{inf}$ . Forðast skal samhliða gjöf Zydelig með í meðallagi öflugum eða öflugum CYP3A-virkjum eins og rifampicíni, fenýtóíni, jóhannesarjurt eða karbamazepíni þar sem það getur valdið minni virkni (sjá kafla 4.4).

#### *CYP3A/P-gp-hemlar*

Klínísk rannsókn á milliverkunum sýndi að samhliða gjöf með stökum skammti með 400 mg af idelalisibi með 400 mg af ketókónazóli einu sinni á dag (öflugur CYP3A, P-gp og BCRP-hemill) leiddi til 26% hækkunar  $C_{max}$  og 79% hækkunar  $AUC_{inf}$  á idelalisib. Ekki er talin þörf á skammtaæðlögum idelalisibs í fyrstu þegar það er gefið með CYP3A/P-gp-hemlum, en mælt er með aukinu eftirliti með aukaverkunum.

### Áhrif idelalisibs á lyfjahvörf annarra lyfja

#### *CYP3A-hvarfefni*

Helsta umbrotsefni idelalisibs, GS-563117, er öflugur CYP3A hemill. Klínísk rannsókn á milliverkunum sýndi að samhliða gjöf idelalisibs með mídazólami (næmt CYP3A-hvarfefni) leiddi til ~140% hækkunar  $C_{max}$  og ~440% hækkunar  $AUC_{inf}$  á mídazólami vegna CYP3A-hemlunar fyrir tilstilli GS-563117. Samhliða gjöf idelalisibs og CYP3A-hvarfefna kann að auka almenna útsetningu þeirra og auka eða lengja merðferðarvirkni þeirra og aukaverkanir. *In vitro*, var CYP3A4 hemlunin óafturkræf og því er búist við að ensímvirkni fari aftur í eðlilegt horf nokkrum dögum eftir að gjöf idelalisibs er hætt.

Hugsanlegar milliverkanir idelalisibs við lyf sem notuð eru samhliða og sem eru CYP3A-hvarfefni eru taldar upp í Töflu 1 (aukning sýnd með „↑“). Listinn er ekki tæmandi og er aðeins ætlað að vera leiðbeinandi. Almenn þarf að skoða SmPC með hinum lyfjunum til að finna ráðleggingar varðandi samhliða gjöf með CYP3A4-hemlum (sjá kafla 4.4).

**Tafla 1: Milliverkanir milli idelalisibs og annarra lyfja sem eru CYP3A-hvarfefni**

Lyf	Áætluð áhrif idelalisibs á lyfjapéttni	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða gjöf með idelalisibi
<b>ALFA 1 ADRENVIRKIR VIÐTAKABLOKKAR</b>		
Alfúsózín	↑ þéttni í sermi	Idelalisib má ekki gefa samhliða alfúsózíni.
<b>VERKJASTILLANDI LYF</b>		
Fentanýl, alfentaníl, metadón, búprenorfín/naloxón	↑ þéttni í sermi	Mælt er með nánu eftirliti með aukaverkunum (t.d. öndunarbæling, slæving).
<b>LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM</b>		
Amíódarón, kínidín	↑ þéttni í sermi	Idelalisib má ekki gefa samhliða amíódaróni eða kínidíni.
Bepriðil, disopýramíð, lídókain	↑ þéttni í sermi	Mælt er með klínísku eftirliti.
<b>KRABBAMEINSLYF</b>		
Týrosín kínasahemlar s.s. dasatinib og nilotinib, einnig vinkristín og vinblastín	↑ þéttni í sermi	Mælt er með nánu eftirliti með þoli gagnvart þessum krabbameinslyfjum.
<b>SEGAVERNARLYF</b>		
Warfarín	↑ þéttni í sermi	Mælt er með eftirliti með INR-gildum við samhliða gjöf og eftir að meðferð með idelalisibi er hætt.
<b>KRAMPASTILLANDI LYF</b>		
Karbamazepín	↑ þéttni í sermi	Fylgjast skal með þéttni krampastillandi lyfja.
<b>GEÐDEYFÐARLYF</b>		
Trazódón	↑ þéttni í sermi	Mælt er með nákvæmri títrun geðdeyfðarlysins og eftirliti með svörun hvað varðar geðdeyfð.
<b>ÞVAGSÝRUGIGTARLYF</b>		
Kolkisín	↑ þéttni í sermi	Þörf getur verið á skammtalækkun kolkisíns. Idelalisib má ekki gefa sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi samhliða kolkisíni.
<b>BLÓÐÞRÝSTINGSLYF</b>		
Amlóðipín, diltíazem, felóðipín, nifedipín, nikardipín	↑ þéttni í sermi	Mælt er með klínísku eftirliti með meðferðaráhrifum og aukaverkunum.
<b>LYF VIÐ SÝKINGUM</b>		
<b>Sveppalyf</b>		
Ketókónazól, itrakónazól, posakónazól, vorikónazól	↑ þéttni í sermi	Mælt er með klínísku eftirliti.
<b>Lyf gegn Mycobacteriaceae tegundum</b>		
Rifabútín	↑ þéttni í sermi	Mælt er með auknu eftirliti með aukaverkunum sem tengjast rifabútíni, m.a. daufkyrningafæð og æðahjúpsbólgu.
<b>HCV-próteasahemlar</b>		
Boceprevír, telaprevír	↑ þéttni í sermi	Mælt er með klínísku eftirliti.

Lyf	Áætluð áhrif idelalisibs á lyfjapéttni	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða gjöf með idelalisibi
<b>Makrólíðar</b>		
Klaritromýsín, telitromýsín	↑ þéttni í sermi	Ekki er þörf á skammtaaðlögun klaritromýsíns hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi eða vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CrCl] 60-90 ml/mín). Mælt er með klínísku eftirliti hjá sjúklingum með CrCl < 90 ml/mín. Hafa skal í huga önnur sýklalyf hjá sjúklingum með CrCl < 60 ml/mín að öðrum kosti.  Mælt er með klínísku eftirliti með telitromýsíni.
<b>GEDROFSLYF/SEFANDI LYF</b>		
Quetiapín, pimozið	↑ þéttni í sermi	Idelalisib má ekki gefa samhliða quetiapíni eða pimoziði.  Íhuga má önnur lyf, svo sem olanzapín.
<b>ENDÓTELÍN VIÐTAKAHEMLAR</b>		
Bósentan	↑ þéttni í sermi	Gæta skal varúðar og fylgjast náið með sjúklingum vegna eiturvekana tengdum bósentani.
<b>ERGOT AFLEIÐUR</b>		
Ergotamín, dihydóergotamín	↑ þéttni í sermi	Idelalisib má ekki gefa samhliða ergotamíni eða dihydóergotamíni.
<b>LYF SEM Hafa ÁHRIF Á ÞARMAHREYFINGAR</b>		
Cisapríð	↑ þéttni í sermi	Idelalisib má ekki gefa samhliða cisapríði.
<b>SYKURSTERAR</b>		
Barksterar til innöndunar/notkunar í nef: Búdesóníð, flutikasón	↑ þéttni í sermi	Mælt er með klínísku eftirliti.
Búdesóníð til inntöku	↑ þéttni í sermi	Mælt er með klínísku eftirliti með auknum merkjum/einkennum vegna áhrifa barkstera.
<b>HMG CoA REDÚKTASAHEMLAR</b>		
Lovastatín, simvastatín	↑ þéttni í sermi	Idelalisib má ekki gefa samhliða lovastatíni eða simvastatíni.
Atorvastatín	↑ þéttni í sermi	Mælt er með klínísku eftirliti og íhuga má að gefa minni upphafsskammt af atorvastatíni. Að öðrum kosti má íhuga að skipta yfir í pravastatín, rósúvastatín eða pítavastatín.
<b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>		
Ciklósporín, sírólímus, takrólímus	↑ þéttni í sermi	Mælt er með eftirliti með meðferðinni.



Lyf	Áætluð áhrif idelalisibs á lyfjapéttni	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða gjöf með idelalisibi
<b>BETA-HEMLAR TIL INNÖNDUNAR</b>		
Salmeteról	↑ þéttni í sermi	Ekki er mælt með samtímis gjöf með salmeteróli og idelalisibi. Samsetningin getur valdið aukinni hættu á aukaverkunum á hjarta og æðakerfi tengdum salmeteróli, þ.m.t. QT-lengingu, hjartsláttarónotum og skútahraðtakti.
<b>FOSFÓTVÍESTERASAHEMLAR</b>		
Sildenafil	↑ þéttni í sermi	Vegna lungnaháþrýstings: Idelalisib má ekki gefa samhliða sildenafili.
Tadalafil	↑ þéttni í sermi	Gæta skal varúðar, m.a. íhuga að minnka skammta, þegar tadalafil og idelalisib eru gefin samhliða.
Sildenafil, tadalafil	↑ þéttni í sermi	Vegna risvandamála: Gæta skal sérstakrar varúðar og íhuga má að minnka skammta þegar sildenafili eða tadalafil er ávísað með idelalisibi og auka skal eftirlit með aukaverkunum.
<b>RÓANDI LYF/SVEFNLYF</b>		
Míðazólami (til inntöku), tríazólami	↑ þéttni í sermi	Idelalisib má ekki gefa samhliða míðazólami (til inntöku) eða tríazólami.
Búspírón, klórazepat, díazepam, estazólami, flúrazepam, zólpídem	↑ þéttni í sermi	Mælt er með eftirliti með þéttni róandi lyfja/svefnlyfja og íhuga má að minnka skammta.

#### *CYP2C8-hvarfefni*

*In vitro*, bæði hamlaði og virkjaði idelalisib CYP2C8, en ekki er vitað hvort yfirfæra má þetta yfir á *in vivo* áhrif á CYP2C8-hvarfefni. Gæta skal varúðar ef Zydellig er notað ásamt lyfjum með þröngan lækningalegan stuðul sem eru hvarfefni CYP2C8 (paklitaxel).

#### *Hvarfefni ensíma sem unnt er að virkja (t.d. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 og UGT)*

*In vitro*, virkjar idelalisib nokkur ensím og ekki er hægt að útiloka hættu á minni útsetningu og þar með minni virkni hvarfefna ensíma sem unnt er að virkja svo sem CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 og UGT. Gæta skal varúðar ef Zydellig er notað ásamt lyfjum með þröngan lækningalegan stuðul sem eru hvarfefni þessara ensíma (warfarín, fenýtóín, S-mefenýtóín).

#### *BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og P-gp-hvarfefni*

Þegar margir skammtar af idelalisibi 150 mg voru gefnir heilbrigðum einstaklingum samhliða tvisvar á dag kom fram sambærileg útsetning fyrir rósúvastatíni (AUC 90% CI: 87, 121) og dígoxíni (AUC 90% CI: 98, 111), en það bendir til þess að idelalisib valdi engri klínískt mikilvægri hemlun BCRP, OATP1B1/1B3 eða P-gp almennt. Ekki er hægt að útiloka hættu á P-gp-hemlun í meltingarvegi, sem gæti valdið aukinni útsetningu viðkvæmra hvarfefna fyrir P-gp í þörmum svo sem dabíгатran etexílati.

#### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Konur á barneignaraldri

Byggt á niðurstöðum rannsókna hjá dýrum getur idelalisib valdið fósturskaða. Konur ættu að forðast þungun meðan á notkun Zydelig stendur og í allt að 1 mánuð eftir að meðferð lýkur. Því verða konur á barneignaraldri að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á notkun Zydelig stendur og í 1 mánuð eftir að meðferð lýkur. Þar sem ekki er vitað nú hvort idelalisib getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja, ættu konur sem nota hormónagetnaðarvarnarlyf að nota getnaðarvörn án hormóna sem aukalega getnaðarvörn.

### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun idelalisibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Zydelig er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort idelalisib og umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með Zydelig stendur.

### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif idelalisibs á frjósemi manna. Dýrarannsóknir benda til mögulegra skaðlegra áhrifa idelalisibs á frjósemi og þroska fósturs (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zydelig hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt öryggisupplýsinga

Mat á aukaverkunum er byggt á tveimur 3. stigs rannsóknum (rannsókn 312-0116 og rannsókn 312-0119) og sex 1. og 2. stigs rannsóknum. Rannsókn 312-0116 var slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem 110 einstaklingar sem höfðu áður fengið meðferð við CLL fengu idelalisib + rituximab. Auk þess fengu 86 einstaklingar úr þessari rannsókn, sem voru slembivaldir til að fá lyfleysu + rituximab, idelalisib sem einlyfjameðferð í framhaldsrannsókn (rannsókn 312-0117). Rannsókn 312-0119 var slembuð, opin samanburðarrannsókn þar sem 173 einstaklingar sem höfðu áður fengið meðferð við CLL fengu idelalisib + ofatumumab. Í 1. og 2. stigs rannsóknunum var öryggi idelalisibs metið hjá alls 535 einstaklingum með illkynja blóðsjúkdóma, þ.m.t. 399 einstaklingar sem fengu idelalisib (hvaða skammt sem er) sem einlyfjameðferð og 136 einstaklingar sem fengu idelalisib ásamt einstofna mótiefni gegn CD20 (rituximabi eða ofatumumabi).

### Tafla með lista yfir aukaverkanir

Í töflu 2 er að finna tilkynntar aukaverkanir með idelalisibi sem einlyfjameðferð eða ásamt einstofna mótiefni gegn CD20 (rituximabi eða ofatumumabi). Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 2: Tilkynntar aukaverkanir í klínískum rannsóknum hjá einstaklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu idelalisib**

Aukaverkun	Öll stig	≥ 3. stig
<i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</i>		
Sýkingar (þar með talin <i>Pneumocystis jirovecii</i> lungnabólga og stórfrumuveirusýkingar)*	Mjög algengar	Mjög algengar
<i>Blóð og eitlar</i>		
Daufkyrningafæð	Mjög algengar	Mjög algengar
Eitilfrumudreyri (lymphocytosis)**	Mjög algengar	Algengar
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>		
Lungnabólga	Algengar	Algengar
Trefjaveflungnabólga	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
<i>Meltingarfæri:</i>		
Niðurgangur/ristilbólga	Mjög algengar	Mjög algengar
<i>Lifur og gall</i>		
Hækkun transamínasa	Mjög algengar	Mjög algengar
Lifrarfrumuskaði	Algengar	Algengar
<i>Húð og undirhúð</i>		
Útbrot***	Mjög algengar	Algengar
Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos í húðþekju	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á ikomustað</i>		
Sótthiti	Mjög algengar	Algengar
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>		
Hækkun triglýseríð	Mjög algengar	Algengar

\* Samanstendur af tækifærissýkingum auk bakteríu- og veirusýkinga eins og lungnabólgu, berkjubólgu og sýklasótt.

\*\* Eitilfrumudreyri sem idelalisib kallar fram ætti ekki að teljast sem sjúkdómsversnun þegar engar aðrar klínískar niðurstöður liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

\*\*\* Þar með talin ákjósanleg heiti aukaverkana flagningshúðbólga, útbrot, roðahúðútbrot, almenn útbrot, blettaútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot, húðröskun og flagningsútbrot.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Sýkingar (sjá kafla 4.4)*

Hærri heildartíðni sýkinga, þar á meðal 3. og 4. stigs sýkinga, kom fram hjá hópnum sem fengu idelalisib miðað við samanburðarhópna í klínískum rannsóknum með idelalisibi. Algengastar voru öndunarfærasýkingar og sýklasótt. Í mörgum tilvikum var sýkillinn ekki greindur. Hins vegar, meðal þeirra sem greindust, fundust bæði hefðbundnir sýklar og sýklar sem valda tækifærissýkingum, þ.m.t. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PJP) og stórfrumuveira. Nær allar PJP-sýkingar, þar með talin banvæn tilvik, urðu í tilvikum þar sem ekki var gefin fyrirbyggjandi meðferð gegn PJP-sýkingu. Tilvik PJP hafa komið fram eftir að meðferð með idelalisibi var hætt.

#### *Útbrot*

Útbrot voru yfirleitt væg til í meðallagi alvarleg og ollu því að meðferð var hætt hjá 1,7% einstaklinga. Í rannsóknum 312-0116/0117 og 312-0119 komu útbrot (tilkynnt sem flagningshúðbólga, útbrot, roðahúðútbrot, almenn útbrot, blettaútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot og húðröskun) fram hjá 28,3% einstaklinga sem fengu idelalisib + einstofna mótefni gegn CD20 (rituximab eða ofatumumab) og hjá 7,7% þeirra sem fengu eingöngu einstofna mótefni gegn CD20 (rituximab eða ofatumumab). Af þeim voru 4,9% þeirra sem fengu idelalisib + einstofna mótefni gegn CD20 (rituximab eða ofatumumab) og 1,0% sem fengu eingöngu einstofna mótefni gegn CD20 (rituximab eða ofatumumab) með 3. stigs útbrot og enginn einstaklingur fékk 4. stigs aukaverkun. Útbrotin hurfu

yfirleitt með meðferð (t.d. staðbundin steralyf og/eða til inntöku, dífenhýdramín) og þegar skammtgjöf var stöðvuð tímabundið í alvarlegum tilvikum (sjá kafla 5.3, ljóseiturhrif).

#### *Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos í húðþekju (sjá kafla 4.4)*

Vart hefur orðið við mjög sjaldgæf tilvik Stevens-Johnson heilkennis og eitrunardreploss í húðþekju við samhliða gjöf idelalisibs og annarra lyfja sem tengjast þessum heilkenni (bendamústín, rituximab, allópúrínól og amoxisillín). Tilvik Stevens-Johnson heilkennis og eitrunardreploss í húðþekju komu fram innan mánaðar eftir samsetta gjöf þessara lyfja og hafa reynst banvæn.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

## **4.9 Ofskömmun**

Ef um er að ræða ofskömmun verður að hafa eftirlit með sjúklingnum vegna merkja um eitruverkun (sjá kafla 4.8). Meðferð við ofskömmun Zydelig felst í almennum stuðningsaðgerðum, m.a. eftirliti með lífmerkjum svo og fylgjast með klínísku ástandi sjúklingsins.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: æxlíshemjandi lyf, önnur æxlíshemjandi lyf, ATC-flokkur: **L01XX47**

#### Verkunarháttur

Idelalisib hamlar fosfatidýlínósítól 3-kínasa p110δ (PI3Kδ), sem er ofvirkur í illkynja sjúkdómum í B-eitilfrumum, og er mikilvægt í efnaferlum margra boðleiða sem knýja fjölgun, lifun, heimhvarf og viðhald illkynja frumna í eitilvefjum og beinmerg. Idelalisib er sértækur hemill bindingar adenósín-5'-þrífosfats (ATP) við hvarfahneppi PI3Kδ, sem veldur hömlun fosfórýleringar lykil-lípíðsins fosfatidýlínósítóls sem er innra boðefni og sem kemur í veg fyrir fosfórýleringu Akt (próteínkínasa B).

Idelalisib virkjar stýrðan frumudauða og hamlar fjölgun frumna upprunnum úr illkynja B-eitilfrumum og frumæxlisfrumna. Með hemlun boða efnakín-viðtakanna CXCR4 og CXCR5 fyrir tilstilli CXCL12 og CXCL13 efnakína, í þessari röð, hamlar idelalisib heimhvarfi og viðhaldi illkynja B-eitilfrumna í innra umhverfi æxlis, einnig í eitilvefjum og beinmerg.

Klínískar rannsóknir hafa ekki leitt í ljós neinar skýringar á þróun ónæmis gegn meðferð með idelalisibi sem tengjast verkunarhætti lyfsins. Ekki er áætlað að rannsaka þetta nánar í núverandi rannsóknum á illkynja B-eitilfrumum.

#### Lyfhrif

##### *Hjartalínurit*

Verkun idelalisibs (150 mg og 400 mg) á QT/QTc-bilið var metin í víxlrannsókn með lyfleysu og jákvæðum samanburði (moxifloxacín 400 mg) hjá 40 heilbrigðum einstaklingum. Við skammt sem var 2,7 sinnum ráðlagður hámarksskammtur, olli idelalisib ekki lengingu QT/QTc-bilið (þ.e., < 10 msek.).

##### *Eitilfrumudreyri*

Við upphaf meðferðar með idelalisib hefur komið fram tímabundin aukning á fjölda eitilfrumna (þ.e. ≥ 50% hækkun frá upphafsgildum og umfram heildarfjöldann 5.000/míkrólítra). Þetta gerist hjá u.þ.b.

tveimur þriðju hluta sjúklinga með CLL sem eru meðhöndlaðir með idelalisib-einlyfjameðferð og hjá fjórðungi sjúklinga með CLL sem eru meðhöndlaðir með samsettri meðferð með idelalisibi. Einangraður eítillfrumudreyri hefst venjulega á fyrstu 2 vikum idelalisib-meðferðar og tengist oft minnkun á eitlakvilla. Eítillfrumudreyrinn stafar af lyfhrifum og ætti ekki að teljast ágengur sjúkdómur þegar engar aðrar klínískar niðurstöður liggja fyrir.

### Verkun við langvinnu eítillfrumuhvítblæði

#### *Idelalisib notað ásamt rituximabi*

Rannsókn 312-0116 var 3. stigs slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu á 220 einstaklingum sem höfðu áður fengið meðferð við CLL sem þörfuðust meðferðar en voru ekki taldir tækir til að fá frumudrepani krabbameinslyfjameðferð. Einstaklingar voru slembivaldir 1:1 til að fá 8 lotur af rituximabi (fyrsta lota með 375 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborð [*body surface area*, BSA], síðari lotur með 500 mg/m<sup>2</sup> BSA) samtímis annaðhvort með lyfleysu til inntöku tvisvar á dag eða með idelalisibi 150 mg tvisvar á dag þar til sjúkdómurinn versnaði eða fram kom óviðunandi eiturverkun.

Miðgildi aldurs var 71 ár (á bilinu 47 til 92) þar sem 78,2% einstaklinga voru eldri en 65 ára; 65,5% voru karlar og 90,0% voru af hvítum kynþætti; 64,1% voru með Rai-stig III eða IV og 55,9% voru með Binet-stig C. Flestir voru með neikvæða frumuferðafræðilega forspárþætti um batahorfur: 43,2% voru með 17p brottfall litninga og/eða stökkbreytt æxlisprótein 53 (*TP53*) og 83,6% voru með óstökkbreytt gen á breytilegu svæði þungakeðju ónæmisglóbúlína (*immunoglobulin heavy chain variable region*, *IGHV*). Miðgildi greiningartíma CLL fyrir slembun var 8,5 ár. Einstaklingarnir voru með miðgildi heilsufarseinkenna (*Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS) 8. Miðgildi fjölda fyrri meðferða var 3,0. Næstum allir (95,9%) einstaklingarnir höfðu áður fengið einstofna mótefni gegn CD20. Aðalendapunktur var lifun án versunar sjúkdóms (*progression-free survival*, PFS). Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflum 3 og 4. Kaplan-Meier feril varðandi PFS er að finna á mynd 1.

Samanborið við rituximab + lyfleysu, leiddi meðferð með idelalisibi + rituximab til tölfræðilega mikilvægra og klínískt marktækra framfara í líkamlegri vellíðan, félagslegri vellíðan, atferlislegri vellíðan og einnig hvað varðar sérstaka skala fyrir hvítblæði sem falla undir *Functional Assessment of Cancer Therapy: Úrræði gagnvart hvítblæði (Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia, FACT-LEU)* og hvað varðar tölfræðilega mikilvægar og klínískt marktækar framfarir varðandi kvíða, þunglyndi og venjulegt atferli samkvæmt *EuroQoL Five Dimensions (EQ-5D)* mælingu.

**Tafla 3: Niðurstöður verkunar úr rannsókn 312-0116**

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

CI: öryggismörk; R: rituximab; n: fjöldi einstaklinga sem sýndu svörun; N: fjöldi einstaklinga í hverjum hópi; NR: ekki náð (*not reached*). Greiningar á PFS, heildarsvörunarhlutfalli (*overall response rate*, ORR) og svörunarhlutfalli eitla (*lymph node response rate*, LNR) voru byggðar á mati sjálfstæðrar endurskoðunarnefndar (*independent review committee*, IRC).

\* ORR skilgreint sem hlutfall einstaklinga sem náði fullri svörun (*complete response*, CR) eða hlutasvörun (*partial response*, PR) byggt á svörunarviðmiðum *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) frá 2013 og Cheson (2012).

\*\* LNR skilgreint sem hlutfall einstaklinga sem náðu  $\geq 50\%$  minnkun viðmiðunarvefjaskemmda miðað við SPD mælingu (*sum of the products of the greatest perpendicular diameters*). Aðeins einstaklingar sem voru metnir bæði við grunnviðmið og  $\geq 1$  eftir grunnviðmið sem hægt var að ákvarða tóku þátt í þessari greiningu.

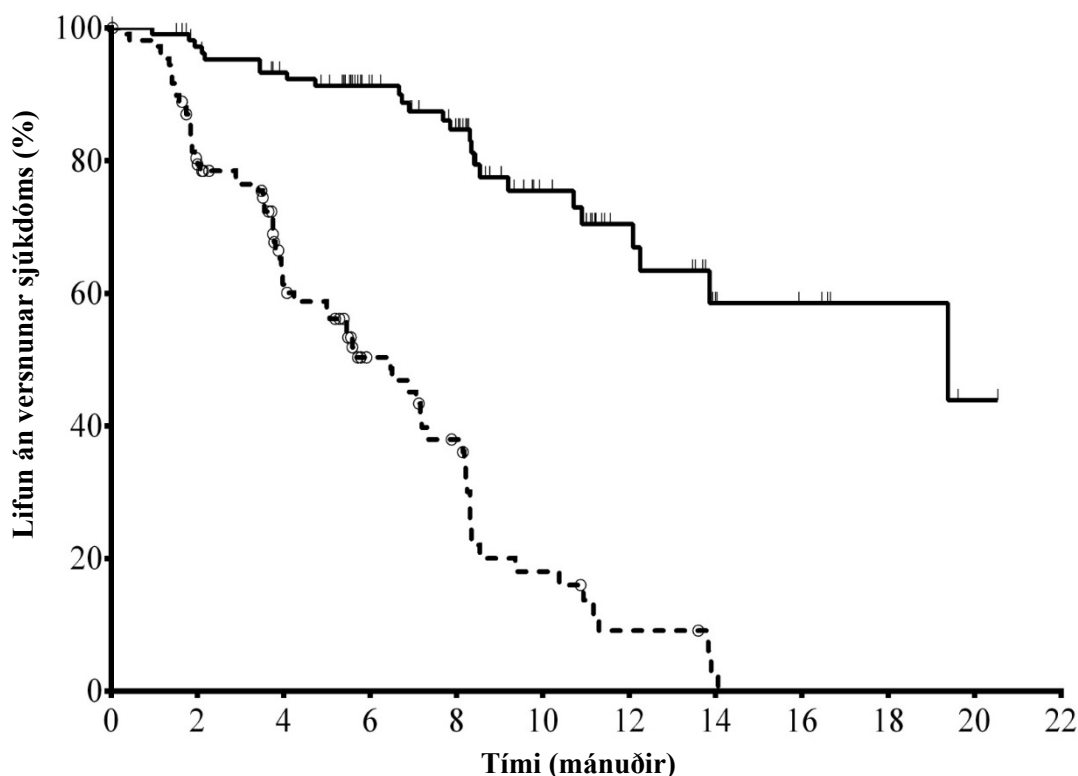
^ Greining á heildarlífun (*overall survival*, OS) nær yfir gögn frá einstaklingum sem fengu lyfleysu + R í rannsókn 312-0116 og fengu síðan idelalisib í framhaldsrannsókn, byggt á greiningu á meðferðarþýði.

**Tafla 4: Samantekt á PFS og svörunarhlutfalli hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum í rannsókn 312-0116**

	<b>Idelalisib + R</b>	<b>Lyfleysa + R</b>
<b>17p brottfall/TP53 stökkbreyting</b>	<b>N = 46</b>	<b>N = 49</b>
PFS miðgildi (mánuðir) (95% CI)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95% CI)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
<b>Óstökkbreytt IGHV</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
PFS miðgildi (mánuðir) (95% CI)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95% CI)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1% (8,5; 24,0)
<b>Aldur <math>\geq 65</math> ára</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
PFS miðgildi (mánuðir) (95% CI)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95% CI)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

CI: öryggismörk; R: rituximab; N: fjöldi einstaklinga í hverjum hópi; NR: ekki náð (*not reached*)

Mynd 1: Kaplan-Meier ferill varðandi PFS úr rannsókn 312-0116 (meðferðarþýði)



N í hættu (Tilvik)

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)
Lyfleysa + 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)

Heil lína: idelalisib + R (N = 110), brotalína: lyfleysa + R (N = 110)

R: rituximab; N: fjöldi einstaklinga í hverjum hópi

Greining á PFS var byggð á mati IRC. Hvað varðar einstaklinga sem fengu lyfleysu + R nær samantektin yfir gögn fram að fyrsta skammti af idelalisib í framhaldsrannsókn.

Í rannsókn 101-08/99 tóku 64 einstaklingar þátt sem höfðu áður ómeðhöndlað CLL, þ.m.t. 5 einstaklingar með lítið eitilfrumuæxli (SLL). Einstaklingarnir fengu idelalisib 150 mg tvisvar á dag og rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> af líkamsyfirborði (BSA) vikulega í 8 skömmtum. ORR var 96,9%, þar sem 12 náðu CR (18,8%) og 50 PR (78,1%), þ.m.t. 3 CR og 6 PR hjá einstaklingum með 17p brottfall og/eða *TP53* stökkbreytingar og 2 CR og 34 PR hjá einstaklingum með óstökkbreytt *IGHV*. Miðgildi svörunarlengdar (*duration of response*, DOR) náðist ekki.

#### Idelalisib notað ásamt ofatumumabi

Rannsókn 312-0119 var 3. stigs slembuð, opin, fjölsetra rannsókn með samhliða hópum hjá 261 einstaklingi sem hafði áður fengið meðferð við CLL, var með mælanlegan eitlakvilla, þurfti á meðferð að halda og sýndi versnun CLL < 24 mánuðum frá lokum fyrri meðferðar. Einstaklingar voru slembivaldir 2:1 til að fá idelalisib 150 mg tvisvar á dag og 12 innrennsli með ofatumumabi í 24 vikur, eða eingöngu 12 innrennsli með ofatumumabi í 24 vikur. Fyrsta innrennslið með ofatumumabi var gefið í skammti sem nam 300 mg og því var haldið áfram í skammti sem var annaðhvort 1.000 mg í hópnum sem fékk idelalisib + ofatumumab eða 2.000 mg í hópnum sem fékk eingöngu ofatumumab, 7 skammta vikulega og síðan 4 skammta á 4 vikna fresti. Idelalisib var tekið þar til sjúkdómurinn versnaði eða fram kom óviðunandi eiturverkun.

Miðgildi aldurs var 68 ár (á bilinu 61 til 74) þar sem 64,0% einstaklinga voru eldri en 65 ára; 71,3% voru karlar og 84,3% voru af hvítum kynþætti; 63,6% voru með Rai-stig III eða IV og 58,2% voru með Binet-stig C. Flestir voru með neikvæða frumuferðafræðilega forspárþætti um batahorfur: 39,5% voru með 17p brottfall litninga og/eða stökkbreytt æxlisprótein 53 (*TP53*) og 78,5% voru með

óstökkbreytt gen á breytilegu svæði þungakeðju ónæmisglóbúlína (*immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV*). Miðgildi tíma frá greiningu var 7,7 ár. Einstaklingarnir voru með miðgildi heilsufarseinkenna (*Cumulative Illness Rating Scale, CIR*) 4. Miðgildi fjölda fyrri meðferða var 3,0. Aðalendapunktur var lifun án versunar sjúkdóms (*progression-free survival, PFS*). Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflum 5 og 6. Kaplan-Meier feril varðandi PFS er að finna á mynd 2.

**Tafla 5: Niðurstöður verkunar úr rannsókn 312-0119**

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

CI: öryggismörk; O: ofatumumab; n: fjöldi einstaklinga sem sýndu svörun; N: fjöldi einstaklinga í hverjum hópi; NR: ekki náð (*not reached*). Greiningar á PFS, heildarsvörunarhlutfalli (*overall response rate, ORR*) og svörunarhlutfalli eitla (*lymph node response rate, LNR*) voru byggðar á mati sjálfstæðrar endurskoðunarnefndar (*independent review committee, IRC*).

\* ORR skilgreint sem hlutfall einstaklinga sem náði fullri svörun (*complete response, CR*) eða hlutasvörun (*partial response, PR*) og viðhéldu svörun í a.m.k. 8 vikur.

\*\* LNR skilgreint sem hlutfall einstaklinga sem náðu  $\geq 50\%$  minnkun viðmiðunarvefjaskemmda miðað við SPD mælingu (*sum of the products of the greatest perpendicular diameters*). Aðeins einstaklingar sem voru metnir bæði við grunnviðmið og  $\geq 1$  eftir grunnviðmið sem hægt var að ákvarða tóku þátt í þessari greiningu.

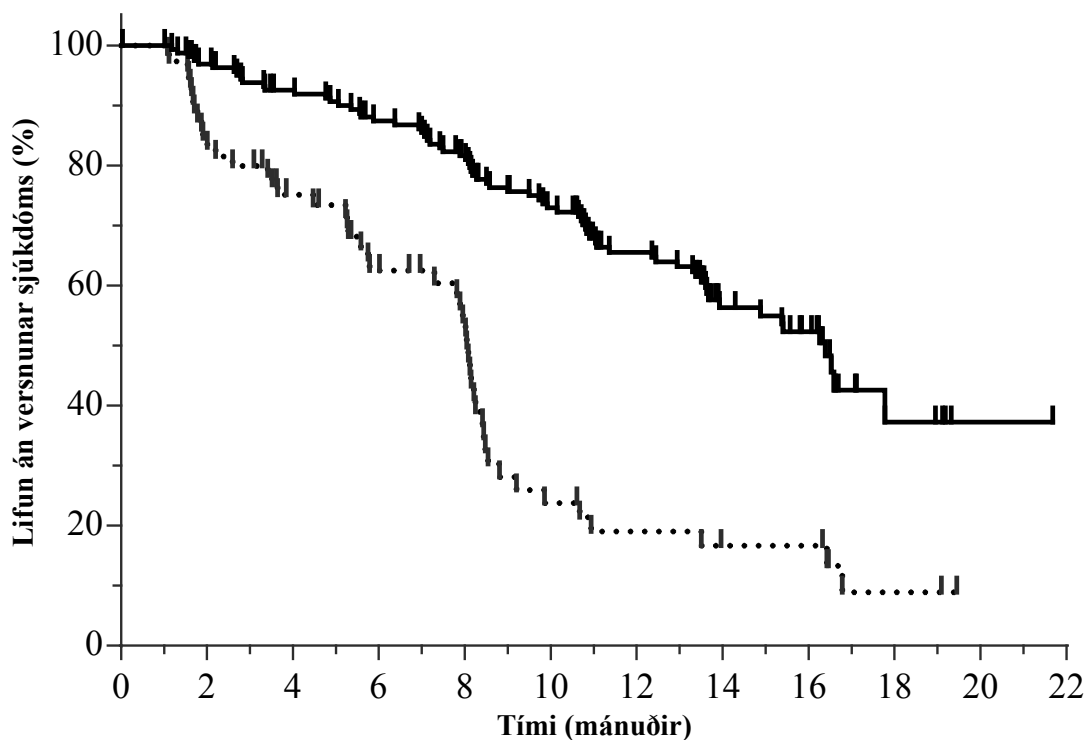
**Tafla 6: Samantekt á PFS og svörunarhlutfalli hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum í rannsókn 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b> <b>N = 70</b>	<b>Ofatumumab</b> <b>N = 33</b>
<b>17p brottfall/TP53 stökkbreyting</b>		
PFS miðgildi (mánuðir) (95% CI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95% CI)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
<b>Óstökkbreytt IGHV</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 68</b>
PFS miðgildi (mánuðir) (95% CI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95% CI)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
<b>Aldur <math>\geq 65</math> ára</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 60</b>
PFS miðgildi (mánuðir) (95% CI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95% CI)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

CI: öryggismörk; O: ofatumumab; N: fjöldi einstaklinga í hverjum hópi



Mynd 2: Kaplan-Meier ferill varðandi PFS úr rannsókn 312-0119 (meðferðarþýði)



N í hættu (Tilvik)

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)

Heil lína: idelalisib + O (N = 174), brotalína: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: fjöldi einstaklinga í hverjum hópi

### Verkun við risaeitlingasarkmeini

Öryggi og verkun idelalisibs voru metin í fjölsetra klínískri rannsókn með einum meðferðararmi (rannsókn 101-09) hjá 125 einstaklingum með hægvoxandi eitilfrumuæxli sem ekki er af Hodgkinsgerð (iNHL, þ.m.t.: FL, n = 72; SLL, n = 28; eitilfrumukrabbamein í eitilfrumum í blóðvökva (lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström risaglóbúlíndreyri (*macroglobulinaemia*) [LPL/WM], n = 10; og eitilfrumuæxli á jaðarsvæðum [*marginal zone lymphoma*, MZL]), n = 15. Allir einstaklingarnir höfðu ekki svarað rituximabi og 124 af 125 einstaklingum höfðu ekki svarað a.m.k. einu alkýlerandi efni. Eitt hundrað og tólf (89,6%) einstaklingar höfðu ekki svarað síðustu meðferðaráætlun fyrir þátttöku í rannsókninni.

Af þeim 125 einstaklingum sem tóku þátt voru 80 (64%) karlar, meðalaldur þeirra var 64 ára (á bilinu 33 til 87) og 110 (89%) voru af hvítum kynþætti. Einstaklingarnir fengu 150 mg af idelalisibi til inntöku tvisvar á dag þar til fram kom sjúkdómsversnun eða óviðunandi eiturverkun.

Aðalendapunktur var ORR skilgreint sem hlutfall einstaklinga sem fengu CR eða PR (miðað við endurskoðuð svörunarviðmið fyrir illkynja eitilfrumuæxli (*Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [Cheson]) og, fyrir einstaklinga með Waldenström risaglóbúlíndreyra, minniháttar svörun (*minor response*, MR) (miðað við svörunarmat fyrir Waldenström risaglóbúlíndreyra [Owen]). DOR var aukaendapunktur og var skilgreind sem tími frá fyrstu skráðu svörun (CR, PR eða MR) til fyrstu skráðu sjúkdómsversnunar eða dauða af hvaða orsök sem er. Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 7.

**Tafla 7: Samantekt svörunar hjá einstaklingum með FL sem fengu meðferð með idelalisibi (mat IRC-nefndarinnar)**

Eiginleiki	Þátttakendur í rannsókninni n (%)
ORR (risaeitlingasarkmein)* 95% CI	39 (54,2) 42,0 – 66,0
ORR (allir einstaklingar)* 95% CI	71 (56,8) 47,6 – 65,6
Svörunarflokkur (risaeitlingasarkmein)* CR PR	6 (8,3) 33 (45,8)

CI: öryggismörk; n: fjöldi einstaklinga sem sýndu svörun

\* Svörun byggð á mati sjálfstæðrar endurskoðunarnefndar (IRC) þar sem ORR = full svörun (CR) + hlutasvörun (PR).

Miðgildi DOR hjá öllum einstaklingum var 12,5 mánuðir (12,5 mánuðir hjá einstaklingum með SLL og miðgildi náðist ekki hjá einstaklingum með FL, LPL/WM og MZL). Meðal þeirra 122 einstaklinga sem voru með mælanlega eitelstækkun bæði við grunnviðmið og eftir það, höfðu 67 einstaklingar (54,9%) náð  $\geq 50\%$  minnkun viðmiðunarvefjaskemmda frá grunnviðmiði miðað við SPD-mælingu (*sum of the products of the diameters*, SPD). Af þeim einstaklingum sem ekki sýndu svörun, voru 10 (8,0%) með versnandi sjúkdóm sem bestu svörun og 2 (1,6%) var ekki unnt að meta. Miðgildi OS, að meðtalinni langtíma eftirfylgni fyrir alla 125 einstaklingana, var 20,3 mánuðir.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á idelalisibi hjá einum eða fleiri undirhópum barna varðandi meðferð við þroskuðum B-frumuæxlum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Eftir inntöku staks skammts af idelalisibi, kom hámarksþéttni í plasma fram 2 til 4 klst. eftir gjöf eftir neyslu matar og eftir 0,5 til 1,5 klst. á fastandi maga.

Eftir gjöf með 150 mg tvisvar á dag með idelalisibi, voru meðaltöl (bil)  $C_{max}$  og AUC við stöðugt ástand 1.953 (272; 3.905) ng/ml og 10.439 (2.349; 29.315) ng•klst./ml fyrir idelalisibi og 4.039 (669; 10.897) ng/ml og 39.744 (6.002; 119.770) ng•klst./ml fyrir GS-563117, í þessari röð. Útsetning í blóðvökva ( $C_{max}$  og AUC) fyrir idelalisibi eru um það bil í réttu hlutfalli miðað við skammta á milli 50 mg og 100 mg og minni en í réttu hlutfalli yfir 100 mg.

### Áhrif matar

Samanborið við fastandi ástand breytti gjöf idelalisibs í eldra hylkisformi með fituríkri máltíð ekki  $C_{max}$  og miðgildi  $AUC_{inf}$  hækkaði um 36%. Gefa má idelalisib án tillits til matar.

### Dreifing

Idelalisib binst 93% til 94% plasmapróteinum manna við þéttni sem næst við klíniska notkun. Miðgildi þéttnihlutfalls í blóði miðað við plasma var um 0,5. Sýnilegt drefingarrúmmál idelalisib (miðgildi) var u.þ.b. 96 l.

### Umbrot

Idelalisib umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli aldehyð oxídasu og í minna mæli fyrir tilstilli CYP3A og UGT1A4. Helsta og eina umbrotsefnið í umferð, GS-563117, er óvirkt gagnvart PI3Kδ.

### Brotthvarf

Endanlegur helmingunartími brotthvarfs idelalisibs var 8,2 (á bilinu: 1,9; 37,2) klst. og sýnilegt brotthvarf idelalisibs var 14,9 (á bilinu: 5,1 63,8) l/klst. Þegar idelalisib 150 mg er gefið til inntöku tvisvar á dag. Eftir stakan 150 mg skammt til inntöku af [<sup>14</sup>C]-merktu idelalisibi, skiljast um 78% og 15% út með saur og þvagi, í þessari röð. Óbreytt idelalisib var 23% af heildargeislavirkni í þvagi á 48 klst. og 12% af heildargeislavirkni í saur á 144 klst.

### Gögn um milliverkanir *in vitro*

*In vitro* gögn hafa gefið til kynna að idelalisib hamlar ekki umbrotsensímunum CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A eða UGT1A1, eða flutningspróteinunum OAT1, OAT3 eða OCT2.

GS-563117 hamlar ekki umbrotsensímunum CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða UGT1A1, eða flutningspróteinunum P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 eða OCT2.

### Sérstakir sjúklingshópar

#### *Kyn og kynþáttur*

Lýðfræðilegar lyfjahvarfarannsóknir bentu til þess að kyn og kynþáttur hafi engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir idelalisibi eða GS-563117.

#### *Aldraðir*

Lýðfræðilegar lyfjahvarfarannsóknir bentu til þess að aldur hafi engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir idelalisibi eða GS-563117, þ.m.t. fyrir aldraða einstaklinga (65 ára og eldri), samanboreið við yngri einstaklinga.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Lyfjahvörf og öryggi idelalisibs voru rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætluð CrCl 15 til 29 ml/mín.). Eftir stakan 150 mg skammt komu engar klínískt mikilvægar breytingar fram í útsetningu fyrir idelalisibi eða GS-563117 hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi samanboreið við heilbrigða einstaklinga.

#### *Skert lifr starfsemi*

Lyfjahvörf og öryggi idelalisibs voru rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með í meðallagi (Child-Pugh stig B) eða alvarlega (Child-Pugh stig C) skerta lifr starfsemi. Eftir stakan 150 mg skammt var AUC (samfals, þ.e. bundið og óbundið) fyrir idelalisibi ~60% hærra við í meðallagi og alvarlega skerta lifr starfsemi miðað við samsvarandi viðmið. Að teknu tilliti til mismunandi próteinbindinga, var AUC fyrir idelalisibi (óbundið) ~80% (1,8-falt) hærra við í meðallagi skerta og ~152% (2,5-falt) hærra við alvarlega skerta starfsemi miðað við samsvarandi viðmið.

#### *Börn*

Lyfjahvörf idelalisibs hjá börnum hafa ekki verið staðfest (sjá kafla 4.2).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Eiturverkun við endurtekna skammta

Idelalisib olli eitilfrumnaeyðingu í milta, hóstarkirtli og eitlum og eitlavef í þörmum. Almennu urðu B-eitilfrumu háð svæði fyrir meiri áhrifum en svæði háð T-eitilfrumum. Hjá rottum getur idelalisib hamlað T-háðum mótefnasvörunum. Hins vegar hamlaði idelalisib ekki eðlilegri hýsilssvörun við *Staphylococcus aureus* og olli ekki versnun mergbælandi áhrifa cyklófosfamíðs. Idelalisib er ekki talið hafa breiða ónæmisbælandi verkun.

Idelalisib olli bólgubreytingum bæði hjá rottum og hundum. Í allt að 4 vikna rannsóknum hjá rottum og hundum kom fram drep í lifur við útsetningu 7 og 5 sinnum útsetningu fyrir menn byggt á AUC, í þessari röð. Hækkun transamínasa í sermi samsvaraði lifrardrepi hjá hundum en kom ekki fram hjá

rottum. Engin skert lifrarstarfsemi eða langvinn hækkun transamínasa kom fram hjá rottum eða hundum í rannsóknum í 13 vikur og lengur.

#### Eiturverkun á erfðæfni

Idelalisib olli ekki stökkbreytingum í Ames stökkbreytingarprófi í örverum, olli ekki litningaskemmdum í *in vitro* frávikaprófi á litningum í eitelfrumum í útæðablóði manna og hafði ekki eiturverkanir á erfðæfni í *in vivo* rannsókn á smákjörnum í rottum.

#### Krabbameinsvaldandi áhrif

Möguleikinn á krabbameinsvaldandi áhrifum idelalisibs var metinn í 26 vikna rannsókn á RasH2-músum með aðflutt gen (*transgenic*) og í 2ja ára rotturannsókn. Idelalisib reyndist ekki krabbameinsvaldandi við allt að 1,4/7,9-falda (karlkyns/kvenkyns) útsetningu hjá músum samanborið við útsetningu hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem var gefinn ráðlagður 150 mg skammtur tvisvar á dag. Skammtatengd aukning á eyjafrumuæxlum í brisi kom fram í lágri tíðni hjá karlkyns rottum við allt að 0,4-falda útsetningu samanborið við útsetningu hjá mönnum á ráðlögðum skammti; ekki kom fram svipuð niðurstaða hjá kvenkyns rottum við 0,62-föld váhrifamörk (*exposure margin*).

#### Eiturverkun á æxlun og þroska

Í rannsókn á þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum komu fram aukin tíðni á tapi fósturvísa eftir hreiðrun, vansköpun (engin rófuliður og í sumum tilvikum einnig ekkert spjaldbein), frávik í þroska beina og minni fósturþyngd. Vansköpun kom fram við útsetningu sem var 12 sinnum útsetning fyrir menn eða meiri byggt á AUC. Áhrif á þroska fósturvísis og fóstur voru ekki rannsökuð hjá annarri dýrategund.

Hrörnun sáðpípla í eistum kom fram í 2- til 13- vikna rannsóknum við endurtekna skammta hjá hundum og rottum, en ekki í 26 vikna rannsóknum og til lengri tíma. Í rannsókn á frjósemi hjá karlkyns rottum kom fram minnkuð þyngd eistnalyppa og eistna en án aukaverkana á æxlunar- eða frjósemisbreytur og án minnkaðrar eða stöðvunar sæðismyndunar. Engin áhrif komu fram á frjósemi kvendýra hjá rottum.

#### Ljóseiturhrif

Mat á mögulegum ljóseiturhrifum í trefjakímfrumulínum í músafósturvísium BALB/c 3T3 var tvírátt fyrir idelalisib vegna eiturverkana á frumur í *in vitro* prófi. Helsta umbrotsefnið, GS-563117, kann að auka ljóseiturhrif þegar frumur eru útsettar á sama tíma fyrir útfjólubláu ljósi (UVA). Möguleg hættu er á að idelalisib geti, fyrir tilstilli helsta umbrotsefnis þess, GS-563117, valdið ljósnæmi hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með lyfinu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi  
Hýdroxýprópýl sellulósi (E463)  
Kroskarmellósi natríum  
Natríumsterkju glýkólat  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

Pólývínýl alkóhól (E1203)  
Makrógól 3350 (E1521)  
Títantvíoxíð (E171)  
Talkúm (E553B)  
Sunset yellow FCF (E110)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

5 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Glas úr háþéttni pólýetýleni (HDPE), með pólýprópýlen barnaöryggisloki, sem inniheldur 60 filmuhúðaðar töflur og pólýester vafning.

Hver askja inniheldur 1 glas.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/938/001

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. september 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Zydelig 150 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af idelalisibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Bleik, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla 10,0 mm x 6,8 mm að stærð, ígreipt á annarri hliðinni með „GSI“ og „150“ á hinni hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Zydelig er ætlað til samtímis notkunar með einstofna mótefni gegn CD20 (rituximabi eða ofatumumabi) við meðferð fullorðinna sjúklinga með langvinnt eítílfrumuhvítblæði (*chronic lymphocytic leukaemia*, CLL):

- sem hafa fengið meðferð minnst einu sinni áður (sjá kafla 4.4) eða
- sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum með 17p brottfall eða *TP53* stökkbreytingar sem uppfylla ekki skilyrði fyrir neinar aðrar meðferðir (sjá kafla 4.4).

Zydelig er ætlað sem einlyfjameðferð til notkunar við meðferð fullorðinna sjúklinga með risaaitlingasarkmeini (*follicular lymphoma*, FL) sem hafa ekki svarað tveimur fyrri meðferðaráætlunum (sjá kafla 4.4).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Zydelig skal vera í höndum læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur Zydelig er 150 mg, til inntöku tvisvar á dag. Halda skal meðferð áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða fram kemur óviðunandi eiturvekun.

Ef sjúklingur gleymir skammti af Zydelig innan 6 klst. frá því að lyfið er notað venjulega skal hann nota skammtinn sem gleymst hefur eins fljótt og hægt er og halda áfram venjulegri skammtaáætlun. Ef sjúklingur gleymir skammti lengur en 6 klst. skal hann ekki nota skammtinn sem gleymst hefur og halda einfaldlega áfram með venjulega skammtaáætlun.

#### Breyting skammta

##### *Hækkun lifrartransamínasa*

Stöðva verður meðferð með Zydelig ef fram kemur 3. eða 4. stigs hækkun amínótransferasa (alanín amínótransferasa [ALT]/aspartat amínótransferasa [AST] > 5 x efri eðlileg mörk [upper limit of

normal, ULN]). Þegar gildin eru aftur komin á 1. stig eða lægra (ALT/AST  $\leq$  3 x ULN), má hefja að nýju meðferð með 100 mg tvisvar á dag.

Verði ekki aftur hækkun, má hækka skammtinn í 150 mg tvisvar á dag samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknisins.

Komi hækkun aftur fram verður að stöðva meðferð með Zydelig þar til gildum frá 1. stigi eða lægra er aftur náð, en þá getur læknirinn íhugað að hefja gjöf að nýju með 100 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.4 og 4.8).

#### *Niðurgangur/ristilbólga*

Stöðva verður meðferð með Zydelig við 3. eða 4. stigs niðurgang/ristilbólgu. Þegar niðurgangur/ristilbólga er aftur kominn á 1. stig eða lægra má hefja að nýju meðferð með 100 mg tvisvar á dag. Komi niðurgangur/ristilbólga ekki fram aftur, má hækka skammtinn í 150 mg tvisvar á dag samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknisins (sjá kafla 4.8).

#### *Lungnabólga*

Stöðva verður meðferð með Zydelig við grun um lungnabólgu (*pneumonitis*). Þegar lungnabólgan hefur hjaðnað og ef endurmeðferð er ákjósanleg, má íhuga að hefja að nýju meðferð með 100 mg tvisvar á dag. Hætta verður varanlega meðferð með Zydelig sé um að ræða í meðallagi eða alvarlega lungnabólgu með einkennum eða trefjavefslungnabólgu (*organising pneumonia*) (sjá kafla 4.4 og 4.8).

#### *Útbrot*

Stöðva verður meðferð með Zydelig við 3. eða 4. stigs útbrot. Þegar útbrot eru aftur komin á 1. stig eða lægra má hefja að nýju meðferð með 100 mg tvisvar á dag. Komi útbrot ekki fram aftur, má hækka skammtinn í 150 mg tvisvar á dag samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknisins (sjá kafla 4.8).

#### *Daufkyrningafæð*

Stöðva skal meðferð með Zydelig hjá sjúklingum þegar heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) er minni en 500 á  $\text{mm}^3$ . Fylgjast skal með ANC a.m.k. vikulega þar til ANC nær  $\geq$  500 á  $\text{mm}^3$  en þá má hefja skömmtun Zydelig á ný með 100 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).

ANC 1.000 til < 1.500/ $\text{mm}^3$	ANC 500 til < 1.000/ $\text{mm}^3$	ANC < 500/ $\text{mm}^3$
Viðhaldið skömmtun Zydelig.	Viðhaldið skömmtun Zydelig.  Fylgist með ANC a.m.k. vikulega.	Gerði hlé á skömmtun Zydelig.  Fylgist með ANC a.m.k. vikulega fram að ANC $\geq$ 500/ $\text{mm}^3$ , en þá má hefja skömmtun Zydelig á ný með 100 mg tvisvar á dag.

#### *Sérstakir sjúklingahópar*

##### *Aldraðir*

Ekki er þörf á sérstakri skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum ( $\geq$  65 ára) (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á neinni skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

##### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki er þörf á neinni skammtaaðlögun Zydelig við upphaf meðferðar hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrastarfsemi, en mælt er með auknu eftirliti með aukaverkunum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar til að hægt sé að ráðleggja um skammtastærðir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Því er mælt með því að varúðar sé gætt þegar Zydelig er gefið þessum sjúklingahópi og mælt er með auknu eftirliti með aukaverkunum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Zydelig hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Zydelig er til inntöku. Leiðbeina skal sjúklingum að gleypa töfluna í heilu lagi. Filmuhúðaða töfluna má hvorki tyggja né mylja. Filmuhúðaða töfluna má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Alvarlegar sýkingar

Ekki skal hefja meðferð með Zydelig hjá sjúklingum sem sýna nokkur merki um yfirstandandi altækar bakteríu-, sveppa- eða veirusýkingar.

Alvarlegar og banvænar sýkingar hafa komið fram við notkun idelalisibs, þ.m.t. tækifærissýkingar á borð við *Pneumocystis jirovecii* lungnabólgu og stórfrumuveiru (cýtómegalóveiru). Því skal gefa öllum sjúklingum fyrirbyggjandi meðferð við *Pneumocystis jirovecii* lungnabólgu meðan á meðferð stendur með idelalisibi og í 2 til 6 mánuði eftir að meðferð er hætt. Tímalengd fyrirbyggjandi aðgerða eftir meðferð skal byggjast á klínísku mati og getur tekið tillit til áhættuþátta sjúklings eins og samhliða barksterameðferðar og langvarandi daufkyrningafæðar (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum hvað varðar einkenni í öndunarferum meðan á meðferð stendur. Sjúklingum skal ráðlagt að tilkynna tafarlaust um ný einkenni í öndunarferum.

Mælt er með reglulegu klínísku eftirliti og að fylgjast með rannsóknarniðurstöðum hvað varðar sýkingu af völdum stórfrumuveiru hjá sjúklingum með jákvæða mótefnagreiningu fyrir stórfrumuveiru við upphaf meðferðar með idelalisibi eða þegar til staðar eru aðrar vísbendingar um sögu um sýkingu af völdum stórfrumuveiru. Fylgjast skal vel með sjúklingum með veirublóðsýkingu af völdum stórfrumuveiru án tilheyrandi klínískra einkenna. Hjá sjúklingum með vísbendingar um veirublóðsýkingu af völdum stórfrumuveiru og klínísk merki um sýkingu af völdum stórfrumuveiru, skal íhuga að stöðva tímabundið meðferð með idelalisibi þar til sýkingin hefur gengið til baka. Ef ávinningur þess að halda áfram meðferð með idelalisibi vegur þyngra en áhættan, skal íhuga að gefa fyrirbyggjandi meðferð gegn sýkingu af völdum stórfrumuveiru.

Tilkynnt hefur verið um tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) eftir notkun idelalisibs í tengslum við fyrri eða samhliða ónæmisbælandi meðferðir sem tengdar hafa verið við PML heilabólgu. Læknar skulu hafa PML heilabólgu í huga við samanburðargreiningu sjúklinga með ný eða versnandi taugafræðileg, vitsmunaleg eða hegðunartengd teikn eða einkenni. Ef grunur leikur á PML heilabólgu skal framkvæma viðeigandi greiningarmat og stöðva meðferð þar til PML heilabólga hefur verið útilokuð. Í vafatilvikum skal íhuga að vísa sjúklingi til taugasérfræðings og á viðeigandi greiningaraðferðir fyrir PML heilabólgu, þar með talið segulómun, helst með skuggaefni, prófun á heila- og mænuvökva fyrir DNA JC-veiru og íhuga skal endurtekið taugafræðilegt mat.

#### Daufkyrningafæð

Vart varð við meðferðartengda daufkyrningafæð af stigi 3 eða 4, hjá sjúklingum sem fengu idelalisib, þ.m.t. daufkyrningafæð ásamt hita. Fylgjast skal með fjölda blóðkorna hjá öllum sjúklingum a.m.k. á 2 vikna fresti á fyrstu 6 mánuðum meðferðar með idelalisibi og a.m.k. vikulega hjá sjúklingum þegar heildarfjöldi daufkyrninga er innan við 1.000 á mm<sup>3</sup> (sjá kafla 4.2).



### Eiturverkanir á lifur

Í klínískum rannsóknum með idelalisíbi hefur komið fram 3. og 4. stigs hækkun ALT og AST (> 5 x ULN). Einnig hefur verið greint frá lifrarfrumuskaða, þ.m.t. lifrabíllun. Aukning á lifrartransamínösum kom yfirleitt fram innan fyrstu 12 vikna meðferðar og gekk til baka þegar skammtagjöf var stöðvuð tímabundið (sjá kafla 4.2). Af þeim sjúklingum sem hófu aftur idelalisib-meðferð á lægri skammti fengu 26% aftur hækkun á ALT/AST. Stöðva verður meðferð með Zydelig ef fram kemur 3. eða 4. stigs hækkun á ALT/AST og fylgjast með lifrarstarfsemi. Meðferð má hefja að nýju með lægri skammti þegar gildin eru aftur komin á 1. stig eða lægra (ALT/AST ≤ 3 x ULN).

Fylgjast verður með ALT, AST og heildarmagni bilirúbíns hjá öllum sjúklingum á 2 vikna fresti fyrstu 3 mánuðina og síðan samkvæmt klínískum ábendingum. Ef fram kemur 2. stigs hækkun ALT og/eða AST eða meira, verður að fylgjast með ALT, AST og heildarmagni bilirúbíns hjá sjúklingum vikulega þar til gildin eru komin aftur á 1. stig eða lægra.

### Niðurgangur/ristilbólga

Tilvik alvarlegrar lyfjatengdrar ristilbólgu komu fram tiltölulega seint (mánuðum) eftir að meðferð hófst, stundum með hraðri versnun, en leystist innan nokkurra vikna þegar skammtagjöf var stöðvuð tímabundið og veitt var viðbótarmeðferð gegn einkennum (t.d. bólgueyðandi lyf svo sem búdesóníð til inntöku).

Mjög takmörkuð reynsla er af meðferð sjúklinga með sögu um bólgusjúkdóm í þörmum.

### Lungnabólga og trefjavefslungnabólga (*organising pneumonia*)

Tilkynnt hefur verið um tilvik lungnabólgu og trefjavefslungnabólgu (sum banvæn) með idelalisíbi. Hjá sjúklingum með alvarlega lungnasjúkdóma skal stöðva meðferð með idelalisíbi tímabundið og meta sjúklinginn m.t.t. sjúkdómsorsaka. Ef í meðallagi eða alvarleg lungnabólga með einkennum eða trefjavefslungnabólga greinast, skal hefja viðeigandi meðferð og hætta varanlega lyfjagjöf með idelalisíbi.

### Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos í húðþekju

Tilkynnt hefur verið um banvæn tilvik Stevens-Johnson heilkennis og eitrunardreploss í húðþekju við samhliða gjöf idelalisíbs og annarra lyfja sem tengjast þessum heilkenni. Ef grunur leikur á Stevens-Johnson heilkenni eða eitrunardreplosi í húðþekju, skal stöðva gjöf idelalisíbs tafarlaust og veita sjúklingnum viðeigandi meðferð.

### CYP3A-virkjar

Útsetning fyrir idelalisíbi getur minnkað við samhliða gjöf með CYP3A-virkjum eins og rifampicíni, fenýtóíni, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) eða karbamazepíni. Þar sem minni þéttni idelalisib í blóðvökva getur valdið minni virkni, skal forðast samhliða gjöf Zydelig með í meðallagi öflugum eða öflugum CYP3A-virkjum (sjá kafla 4.5).

### CYP3A-hvarfefni

Helsta umbrotsefni idelalisíbs, GS-563117, er öflugur CYP3A4 hemill. Því getur idelalisib haft milliverkanir við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A, sem getur leitt til aukinnar þéttni hins lyfsins í sermi (sjá kafla 4.5). Þegar idelalisib er gefið samhliða öðrum lyfjum, verður að skoða samantekt um eiginleika lyfs (SmPC) varðandi önnur lyf til að finna ráðleggingar um samhliða gjöf með CYP3A4 hemlum. Forðast skal samhliða meðferð með idelalisíbi og CYP3A-hvarfefnum með alvarlegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir (t.d. alfúzósín, amíódarón, císapríð, pimozíð, kínidín, ergotamín, díhýdróergótamín, quetiapín, lovastatín, simvastatín, sildenafil, mídazólám, tríazólám) og ef mögulegt er skal nota lyf sem hafa minna næmi fyrir CYP3A4 hemlun.

### Skert lifrarstarfsemi

Mælt er með auknu eftirliti með aukaverkunum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi því gert er ráð fyrir að útsetning aukist hjá þessum hópi, einkum hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Engir sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi tóku þátt í klínískum rannsóknum með idelalisíbi. Mælt með því að varúðar sé gætt þegar Zydelig er gefið þessum sjúklingahópi.

### Langvinn lifrabólga

Idelalisib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með langvinna virka lifrabólgu, þ.m.t. veirulifrabólgu. Gæta skal varúðar þegar Zydelig er gefið sjúklingum með virka lifrabólgu.

### Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun idelalisibs stendur og í 1 mánuð eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6). Konur sem nota hormónagetnaðarvarnarlyf ættu að nota getnaðarvörn án hormóna sem aukalega getnaðarvörn þar sem ekki er vitað nú hvort idelalisib getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Idelalisib umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli aldehyð oxídasa og í minna mæli fyrir tilstilli CYP3A og glúkúróníð-tengingar (UGT1A4). Helsta umbrotsefni þess er GS-563117 sem er ekki lyfjafræðilega virkt. Idelalisib og GS-563117 eru hvarfefni P-gp og BCRP.

### Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf idelalisib

#### *CYP3A-virkjar*

Klínísk rannsókn á milliverkunum sýndi að samhliða gjöf með stökum skammti með 150 mg af idelalisibi með rifampicíni (öflugur CYP3A-virkir) leiddi til ~75% lækkunar á idelalisib  $AUC_{inf}$ . Forðast skal samhliða gjöf Zydelig með í meðallagi öflugum eða öflugum CYP3A-virkjum eins og rifampicíni, fenýtóíni, jóhannesarjurt eða karbamazepíni þar sem það getur valdið minni virkni (sjá kafla 4.4).

#### *CYP3A/P-gp-hemlar*

Klínísk rannsókn á milliverkunum sýndi að samhliða gjöf með stökum skammti með 400 mg af idelalisibi með 400 mg af ketókónazóli einu sinni á dag (öflugur CYP3A, P-gp og BCRP-hemill) leiddi til 26% hækkunar  $C_{max}$  og 79% hækkunar  $AUC_{inf}$  á idelalisib. Ekki er talin þörf á skammtaáðlögun idelalisibs í fyrstu þegar það er gefið með CYP3A/P-gp-hemlum, en mælt er með aukinu eftirliti með aukaverkunum.

### Áhrif idelalisibs á lyfjahvörf annarra lyfja

#### *CYP3A-hvarfefni*

Helsta umbrotsefni idelalisibs, GS-563117, er öflugur CYP3A hemill. Klínísk rannsókn á milliverkunum sýndi að samhliða gjöf idelalisibs með mídazólami (næmt CYP3A-hvarfefni) leiddi til ~140% hækkunar  $C_{max}$  og ~440% hækkunar  $AUC_{inf}$  á mídazólami vegna CYP3A-hemlunar fyrir tilstilli GS-563117. Samhliða gjöf idelalisibs og CYP3A-hvarfefna kann að auka almenna útsetningu þeirra og auka eða lengja merðferðarvirkni þeirra og aukaverkanir. *In vitro*, var CYP3A4 hemlunin óafturkræf og því er búist við að ensímvirkni fari aftur í eðlilegt horf nokkrum dögum eftir að gjöf idelalisibs er hætt.

Hugsanlegar milliverkanir idelalisibs við lyf sem notuð eru samhliða og sem eru CYP3A-hvarfefni eru taldar upp í Töflu 1 (aukning sýnd með „↑“). Listinn er ekki tæmandi og er aðeins ætlað að vera leiðbeinandi. Almenn þarf að skoða SmPC með hinum lyfjunum til að finna ráðleggingar varðandi samhliða gjöf með CYP3A4-hemlum (sjá kafla 4.4).

**Tafla 1: Milliverkanir milli idelalisibs og annarra lyfja sem eru CYP3A-hvarfefni**

Lyf	Áætluð áhrif idelalisibs á lyfjapéttni	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða gjöf með idelalisibi
<b>ALFA 1 ADRENVIRKIR VIÐTAKABLOKKAR</b>		
Alfúsózín	↑ þéttni í sermi	Idelalisib má ekki gefa samhliða alfúsózíni.

<b>Lyf</b>	<b>Áætluð áhrif idelalisibs á lyfjapéttni</b>	<b>Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða gjöf með idelalisibi</b>
<b>VERKJASTILLANDI LYF</b>		
Fentanýl, alfentaníl, metadón, búprenorfin/naloxón	↑ þéttni í sermi	Mælt er með nánu eftirliti með aukaverkunum (t.d. öndunarbæling, slæving).
<b>LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM</b>		
Amíódarón, kínidín	↑ þéttni í sermi	Idelalisib má ekki gefa samhliða amíódaróni eða kínidíni.
Bepridíl, disopýramíð, lidókain	↑ þéttni í sermi	Mælt er með klínísku eftirliti.
<b>KRABBAMEINSLYF</b>		
Týrosín kínasahemlar s.s. dasatinib og nilotinib, einnig vinkristín og vinblastín	↑ þéttni í sermi	Mælt er með nánu eftirliti með þoli gagnvart þessum krabbameinslyfjum.
<b>SEGAVERNARLYF</b>		
Warfarín	↑ þéttni í sermi	Mælt er með eftirliti með INR-gildum við samhliða gjöf og eftir að meðferð með idelalisibi er hætt.
<b>KRAMPASTILLANDI LYF</b>		
Karbamazepín	↑ þéttni í sermi	Fylgjast skal með þéttni krampastillandi lyfja.
<b>GEÐDEYFÐARLYF</b>		
Trazódón	↑ þéttni í sermi	Mælt er með nákvæmri títrun geðdeyfðarlysins og eftirliti með svörun hvað varðar geðdeyfð.
<b>ÞVAGSÝRUGIGTARLYF</b>		
Kolkisín	↑ þéttni í sermi	Þörf getur verið á skammtalækkun kolkisíns. Idelalisib má ekki gefa sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi samhliða kolkisíni.
<b>BLÓÐÞRÝSTINGSLYF</b>		
Amlódipín, diltíazem, felódipín, nifedipín, nikardipín	↑ þéttni í sermi	Mælt er með klínísku eftirliti með meðferðaráhrifum og aukaverkunum.
<b>LYF VIÐ SÝKINGUM</b>		
<b>Sveppalyf</b>		
Ketókónazól, itrakónazól, posakónazól, vorikónazól	↑ þéttni í sermi	Mælt er með klínísku eftirliti.
<b>Lyf gegn Mycobacteriaceae tegundum</b>		
Rifabútín	↑ þéttni í sermi	Mælt er með auknu eftirliti með aukaverkunum sem tengjast rifabútíni, m.a. daufkyrningafæð og æðahjúpsbólgu.
<b>HCV-próteasahemlar</b>		
Boceprevír, telaprevír	↑ þéttni í sermi	Mælt er með klínísku eftirliti.

Lyf	Áætluð áhrif idelalisibs á lyfjapéttni	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða gjöf með idelalisibi
<b>Makrólíðar</b>		
Klaritromýsín, telitromýsín	↑ þéttni í sermi	Ekki er þörf á skammtaaðlögun klaritromýsíns hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi eða vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CrCl] 60-90 ml/mín). Mælt er með klínísku eftirliti hjá sjúklingum með CrCl < 90 ml/mín. Hafa skal í huga önnur sýklalyf hjá sjúklingum með CrCl < 60 ml/mín að öðrum kosti.  Mælt er með klínísku eftirliti með telitromýsíni.
<b>GEDROFSLYF/SEFANDI LYF</b>		
Quetiapín, pimozið	↑ þéttni í sermi	Idelalisib má ekki gefa samhliða quetiapíni eða pimoziði.  Íhuga má önnur lyf, svo sem olanzapín.
<b>ENDÓTELÍN VIÐTAKAHEMLAR</b>		
Bósentan	↑ þéttni í sermi	Gæta skal varúðar og fylgjast náið með sjúklingum vegna eiturvekana tengdum bósentani.
<b>ERGOT AFLEIÐUR</b>		
Ergotamín, dihydóergotamín	↑ þéttni í sermi	Idelalisib má ekki gefa samhliða ergotamíni eða dihydóergotamíni.
<b>LYF SEM Hafa ÁHRIF Á ÞARMAHREYFINGAR</b>		
Cisapríð	↑ þéttni í sermi	Idelalisib má ekki gefa samhliða cisapríði.
<b>SYKURSTERAR</b>		
Barksterar til innöndunar/notkunar í nef: Búdesóníð, flutikasón	↑ þéttni í sermi	Mælt er með klínísku eftirliti.
Búdesóníð til inntöku	↑ þéttni í sermi	Mælt er með klínísku eftirliti með auknum merkjum/einkennum vegna áhrifa barkstera.
<b>HMG CoA REDÚKTASAHEMLAR</b>		
Lovastatín, simvastatín	↑ þéttni í sermi	Idelalisib má ekki gefa samhliða lovastatíni eða simvastatíni.
Atorvastatín	↑ þéttni í sermi	Mælt er með klínísku eftirliti og íhuga má að gefa minni upphafsskammt af atorvastatíni. Að öðrum kosti má íhuga að skipta yfir í pravastatín, rósúvastatín eða pítavastatín.
<b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>		
Ciklósporín, sírólímús, takrólímús	↑ þéttni í sermi	Mælt er með eftirliti með meðferðinni.

Lyf	Áætluð áhrif idelalisibs á lyfjapéttni	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða gjöf með idelalisibi
<b>BETA-HEMLAR TIL INNÖNDUNAR</b>		
Salmeteról	↑ þéttni í sermi	Ekki er mælt með samtímis gjöf með salmeteróli og idelalisibi. Samsetningin getur valdið aukinni hættu á aukaverkunum á hjarta og æðakerfi tengdum salmeteróli, þ.m.t. QT-lengingu, hjartsláttarónotum og skútahraðtakti.
<b>FOSFÓTVÍESTERASAHEMLAR</b>		
Sildenafil	↑ þéttni í sermi	Vegna lungnaháþrýstings: Idelalisib má ekki gefa samhliða sildenafili.
Tadalafil	↑ þéttni í sermi	Gæta skal varúðar, m.a. íhuga að minnka skammta, þegar tadalafil og idelalisib eru gefin samhliða.
Sildenafil, tadalafil	↑ þéttni í sermi	Vegna risvandamála: Gæta skal sérstakrar varúðar og íhuga má að minnka skammta þegar sildenafili eða tadalafil er ávísað með idelalisibi og auka skal eftirlit með aukaverkunum.
<b>RÓANDI LYF/SVEFNLYF</b>		
Míðazólami (til inntöku), tríazólami	↑ þéttni í sermi	Idelalisib má ekki gefa samhliða míðazólami (til inntöku) eða tríazólami.
Búspírón, klórazepat, díazepam, estazólami, flúrazepam, zólpídem	↑ þéttni í sermi	Mælt er með eftirliti með þéttni róandi lyfja/svefnlyfja og íhuga má að minnka skammta.

#### *CYP2C8-hvarfefni*

*In vitro*, bæði hamlaði og virkjaði idelalisib CYP2C8, en ekki er vitað hvort yfirfæra má þetta yfir á *in vivo* áhrif á CYP2C8-hvarfefni. Gæta skal varúðar ef Zydellig er notað ásamt lyfjum með þröngan lækningalegan stuðul sem eru hvarfefni CYP2C8 (paklitaxel).

#### *Hvarfefni ensíma sem unnt er að virkja (t.d. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 og UGT)*

*In vitro*, virkjar idelalisib nokkur ensím og ekki er hægt að útiloka hættu á minni útsetningu og þar með minni virkni hvarfefna ensíma sem unnt er að virkja svo sem CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 og UGT. Gæta skal varúðar ef Zydellig er notað ásamt lyfjum með þröngan lækningalegan stuðul sem eru hvarfefni þessara ensíma (warfarín, fenýtóín, S-mefenýtóín).

#### *BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og P-gp-hvarfefni*

Þegar margir skammtar af idelalisibi 150 mg voru gefnir heilbrigðum einstaklingum samhliða tvisvar á dag kom fram sambærileg útsetning fyrir rósúvastatíni (AUC 90% CI: 87, 121) og dígoxíni (AUC 90% CI: 98, 111), en það bendir til þess að idelalisib valdi engri klínískt mikilvægri hemlun BCRP, OATP1B1/1B3 eða P-gp almennt. Ekki er hægt að útiloka hættu á P-gp-hemlun í meltingarvegi, sem gæti valdið aukinni útsetningu viðkvæmra hvarfefna fyrir P-gp í þörmum svo sem dabígafran etexílati.

#### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Konur á barneignaraldri

Byggt á niðurstöðum rannsókna hjá dýrum getur idelalisib valdið fósturskaða. Konur ættu að forðast þungun meðan á notkun Zydelig stendur og í allt að 1 mánuð eftir að meðferð lýkur. Því verða konur á barneignaraldri að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á notkun Zydelig stendur og í 1 mánuð eftir að meðferð lýkur. Þar sem ekki er vitað nú hvort idelalisib getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja, ættu konur sem nota hormónagetnaðarvarnarlyf að nota getnaðarvörn án hormóna sem aukalega getnaðarvörn.

### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun idelalisibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Zydelig er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort idelalisib og umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með Zydelig stendur.

### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif idelalisibs á frjósemi manna. Dýrarannsóknir benda til mögulegra skaðlegra áhrifa idelalisibs á frjósemi og þroska fósturs (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zydelig hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt öryggisupplýsinga

Mat á aukaverkunum er byggt á tveimur 3. stigs rannsóknum (rannsókn 312-0116 og rannsókn 312-0119) og sex 1. og 2. stigs rannsóknum. Rannsókn 312-0116 var slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem 110 einstaklingar sem höfðu áður fengið meðferð við CLL fengu idelalisib + rituximab. Auk þess fengu 86 einstaklingar úr þessari rannsókn, sem voru slembivaldir til að fá lyfleysu + rituximab, idelalisib sem einlyfjameðferð í framhaldsrannsókn (rannsókn 312-0117). Rannsókn 312-0119 var slembuð, opin samanburðarrannsókn þar sem 173 einstaklingar sem höfðu áður fengið meðferð við CLL fengu idelalisib + ofatumumab. Í 1. og 2. stigs rannsóknunum var öryggi idelalisibs metið hjá alls 535 einstaklingum með illkynja blóðsjúkdóma, þ.m.t. 399 einstaklingar sem fengu idelalisib (hvaða skammt sem er) sem einlyfjameðferð og 136 einstaklingar sem fengu idelalisib ásamt einstofna mótiefni gegn CD20 (rituximabi eða ofatumumabi).

### Tafla með lista yfir aukaverkanir

Í töflu 2 er að finna tilkynntar aukaverkanir með idelalisibi sem einlyfjameðferð eða ásamt einstofna mótiefni gegn CD20 (rituximabi eða ofatumumabi). Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 2: Tilkynntar aukaverkanir í klínískum rannsóknum hjá einstaklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fengu idelalisib**

Aukaverkun	Öll stig	≥ 3. stig
<i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</i>		
Sýkingar (þar með talin <i>Pneumocystis jirovecii</i> lungnabólga og stórfrumuveirusýkingar)*	Mjög algengar	Mjög algengar
<i>Blóð og eitlar</i>		
Daufkyrningafæð	Mjög algengar	Mjög algengar
Eitilfrumudreyri (lymphocytosis)**	Mjög algengar	Algengar
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>		
Lungnabólga	Algengar	Algengar
Trefjaveflungnabólga	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
<i>Meltingarfæri:</i>		
Niðurgangur/ristilbólga	Mjög algengar	Mjög algengar
<i>Lifur og gall</i>		
Hækkun transamínasa	Mjög algengar	Mjög algengar
Lifrarfrumuskaði	Algengar	Algengar
<i>Húð og undirhúð</i>		
Útbrot***	Mjög algengar	Algengar
Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos í húðþekju	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á ikomustað</i>		
Sótthiti	Mjög algengar	Algengar
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>		
Hækkun triglýseríð	Mjög algengar	Algengar

\* Samanstendur af tækifærissýkingum auk bakteríu- og veirusýkinga eins og lungnabólgu, berkjubólgu og sýklasótt.

\*\* Eitilfrumudreyri sem idelalisib kallar fram ætti ekki að teljast sem sjúkdómsversnun þegar engar aðrar klínískar niðurstöður liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

\*\*\* Þar með talin ákjósanleg heiti aukaverkana flagningshúðbólga, útbrot, roðahúðútbrot, almenn útbrot, blettaútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot, húðröskun og flagningsútbrot.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Sýkingar (sjá kafla 4.4)*

Hærri heildartíðni sýkinga, þar á meðal 3. og 4. stigs sýkinga, kom fram hjá hópnum sem fengu idelalisib miðað við samanburðarhópna í klínískum rannsóknum með idelalisibi. Algengastar voru öndunarfærasýkingar og sýklasótt. Í mörgum tilvikum var sýkillinn ekki greindur. Hins vegar, meðal þeirra sem greindust, fundust bæði hefðbundnir sýklar og sýklar sem valda tækifærissýkingum, þ.m.t. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PJP) og stórfrumuveira. Nær allar PJP-sýkingar, þar með talin banvæn tilvik, urðu í tilvikum þar sem ekki var gefin fyrirbyggjandi meðferð gegn PJP-sýkingu. Tilvik PJP hafa komið fram eftir að meðferð með idelalisibi var hætt.

#### *Útbrot*

Útbrot voru yfirleitt væg til í meðallagi alvarleg og ollu því að meðferð var hætt hjá 1,7% einstaklinga. Í rannsóknum 312-0116/0117 og 312-0119 komu útbrot (tilkynnt sem flagningshúðbólga, útbrot, roðahúðútbrot, almenn útbrot, blettaútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot og húðröskun) fram hjá 28,3% einstaklinga sem fengu idelalisib + einstofna mótEfni gegn CD20 (rituximab eða ofatumumab) og hjá 7,7% þeirra sem fengu eingöngu einstofna mótEfni gegn CD20 (rituximab eða ofatumumab). Af þeim voru 4,9% þeirra sem fengu idelalisib + einstofna mótEfni gegn CD20 (rituximab eða ofatumumab) og 1,0% sem fengu eingöngu einstofna mótEfni gegn CD20 (rituximab eða ofatumumab) með 3. stigs útbrot og enginn einstaklingur fékk 4. stigs aukaverkun. Útbrotin hurfu

yfirleitt með meðferð (t.d. staðbundin steralyf og/eða til inntöku, dífenhýdramín) og þegar skammtgjöf var stöðvuð tímabundið í alvarlegum tilvikum (sjá kafla 5.3, ljóseiturhrif).

#### *Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos í húðþekju (sjá kafla 4.4)*

Vart hefur orðið við mjög sjaldgæf tilvik Stevens-Johnson heilkennis og eitrunardreploss í húðþekju við samhliða gjöf idelalisibs og annarra lyfja sem tengjast þessum heilkenni (bendamústín, rituximab, allópúrínól og amoxisillín). Tilvik Stevens-Johnson heilkennis og eitrunardreploss í húðþekju komu fram innan mánaðar eftir samsetta gjöf þessara lyfja og hafa reynst banvæn.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

## **4.9 Ofskömmun**

Ef um er að ræða ofskömmun verður að hafa eftirlit með sjúklingnum vegna merkja um eitruverkun (sjá kafla 4.8). Meðferð við ofskömmun Zydelig felst í almennum stuðningsaðgerðum, m.a. eftirliti með lífmerkjum svo og fylgjast með klínísku ástandi sjúklingsins.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: **L01XX47**

#### Verkunarháttur

Idelalisib hamlar fosfatidýlínósítól 3-kínasa p110δ (PI3Kδ), sem er ofvirkur í illkynja sjúkdómum í B-eitilfrumum, og er mikilvægt í efnaferlum margra boðleiða sem knýja fjölgun, lifun, heimhvarf og viðhald illkynja frumna í eitilvefjum og beinmerg. Idelalisib er sértækur hemill bindingar adenósín-5'-þrífosfats (ATP) við hvarfahneppi PI3Kδ, sem veldur hömlun fosfórýleringar lykil-lípíðsins fosfatidýlínósítóls sem er innra boðefni og sem kemur í veg fyrir fosfórýleringu Akt (próteínkínasa B).

Idelalisib virkjar stýrðan frumudauða og hamlar fjölgun frumna upprunnum úr illkynja B-eitilfrumum og frumæxlisfrumna. Með hemlun boða efnakín-viðtakanna CXCR4 og CXCR5 fyrir tilstilli CXCL12 og CXCL13 efnakína, í þessari röð, hamlar idelalisib heimhvarfi og viðhaldi illkynja B-eitilfrumna í innra umhverfi æxlis, einnig í eitilvefjum og beinmerg.

Klínískar rannsóknir hafa ekki leitt í ljós neinar skýringar á þróun ónæmis gegn meðferð með idelalisibi sem tengjast verkunarhætti lyfsins. Ekki er áætlað að rannsaka þetta nánar í núverandi rannsóknum á illkynja B-eitilfrumum.

#### Lyfhrif

##### *Hjartalínurit*

Verkun idelalisibs (150 mg og 400 mg) á QT/QTc-bilið var metin í víxlrannsókn með lyfleysu og jákvæðum samanburði (moxifloxacín 400 mg) hjá 40 heilbrigðum einstaklingum. Við skammt sem var 2,7 sinnum ráðlagður hámarksskammtur, olli idelalisib ekki lengingu QT/QTc-bilið (þ.e., < 10 msek.).

##### *Eitilfrumudreyri*

Við upphaf meðferðar með idelalisib hefur komið fram tímabundin aukning á fjölda eitilfrumna (þ.e. ≥ 50% hækkun frá upphafsgildum og umfram heildarfjöldann 5.000/míkrólítra). Þetta gerist hjá u.þ.b.



tveimur þriðju hluta sjúklinga með CLL sem eru meðhöndlaðir með idelalisib-einlyfjameðferð og fjórðungi sjúklinga með CLL sem eru meðhöndlaðir með samsettri meðferð með idelalisibi. Einangraður eítílfrumudreyri hefst venjulega á fyrstu 2 vikum idelalisib-meðferðar og tengist oft minnkun á eitlakvilla. Eítílfrumudreyrinn stafar af lyfhrifum og ætti ekki að teljast ágengur sjúkdómur þegar engar aðrar klínískar niðurstöður liggja fyrir.

### Verkun við langvinnu eítílfrumuhvítblæði

#### *Idelalisib notað ásamt rituximabi*

Rannsókn 312-0116 var 3. stigs slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu á 220 einstaklingum sem höfðu áður fengið meðferð við CLL sem þörfuðust meðferðar en voru ekki taldir tækir til að fá frumudrepani krabbameinslyfjameðferð. Einstaklingar voru slembivaldir 1:1 til að fá 8 lotur af rituximabi (fyrsta lota með 375 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborð [*body surface area*, BSA], síðari lotur með 500 mg/m<sup>2</sup> BSA) samtímis annaðhvort með lyfleysu til inntöku tvisvar á dag eða með idelalisibi 150 mg tvisvar á dag þar til sjúkdómurinn versnaði eða fram kom óviðunandi eiturverkun.

Miðgildi aldurs var 71 ár (á bilinu 47 til 92) þar sem 78,2% einstaklinga voru eldri en 65 ára; 65,5% voru karlar og 90,0% voru af hvítum kynþætti; 64,1% voru með Rai-stig III eða IV og 55,9% voru með Binet-stig C. Flestir voru með neikvæða frumuérfafræðilega forspárþætti um batahorfur: 43,2% voru með 17p brottfall litninga og/eða stökkbreytt æxlisprótein 53 (*TP53*) og 83,6% voru með óstökkbreytt gen á breytilegu svæði þungakeðju ónæmisglóbúlína (*immunoglobulin heavy chain variable region*, *IGHV*). Miðgildi greiningartíma CLL fyrir slembun var 8,5 ár. Einstaklingarnir voru með miðgildi heilsufarseinkenna (*Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS) 8. Miðgildi fjölda fyrri meðferða var 3,0. Næstum allir (95,9%) einstaklingarnir höfðu áður fengið einstofna mótefni gegn CD20. Aðalendapunktur var lifun án versunar sjúkdóms (*progression-free survival*, PFS). Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflum 3 og 4. Kaplan-Meier feril varðandi PFS er að finna á mynd 1.

Samanborið við rituximab + lyfleysu, leiddi meðferð með idelalisibi + rituximab til tölfræðilega mikilvægra og klínískt marktækra framfara í líkamlegri vellíðan, félagslegri vellíðan, atferlislegri vellíðan og einnig hvað varðar sérstaka skala fyrir hvítblæði sem falla undir *Functional Assessment of Cancer Therapy: Úrræði gagnvart hvítblæði (Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia, FACT-LEU)* og hvað varðar tölfræðilega mikilvægar og klínískt marktækar framfarir varðandi kvíða, þunglyndi og venjulegt atferli samkvæmt *EuroQoL Five Dimensions (EQ-5D)* mælingu.

**Tafla 3: Niðurstöður verkunar úr rannsókn 312-0116**

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

CI: öryggismörk; R: rituximab; n: fjöldi einstaklinga sem sýndu svörun; N: fjöldi einstaklinga í hverjum hópi; NR: ekki náð (*not reached*). Greiningar á PFS, heildarsvörunarhlutfalli (*overall response rate*, ORR) og svörunarhlutfalli eitla (*lymph node response rate*, LNR) voru byggðar á mati sjálfstæðrar endurskoðunarnefndar (*independent review committee*, IRC).

\* ORR skilgreint sem hlutfall einstaklinga sem náði fullri svörun (*complete response*, CR) eða hlutasvörun (*partial response*, PR) byggt á svörunarviðmiðum *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) frá 2013 og Cheson (2012).

\*\* LNR skilgreint sem hlutfall einstaklinga sem náðu  $\geq 50\%$  minnkun viðmiðunarvefjaskemmda miðað við SPD mælingu (*sum of the products of the greatest perpendicular diameters*). Aðeins einstaklingar sem voru metnir bæði við grunnviðmið og  $\geq 1$  eftir grunnviðmið sem hægt var að ákvarða tóku þátt í þessari greiningu.

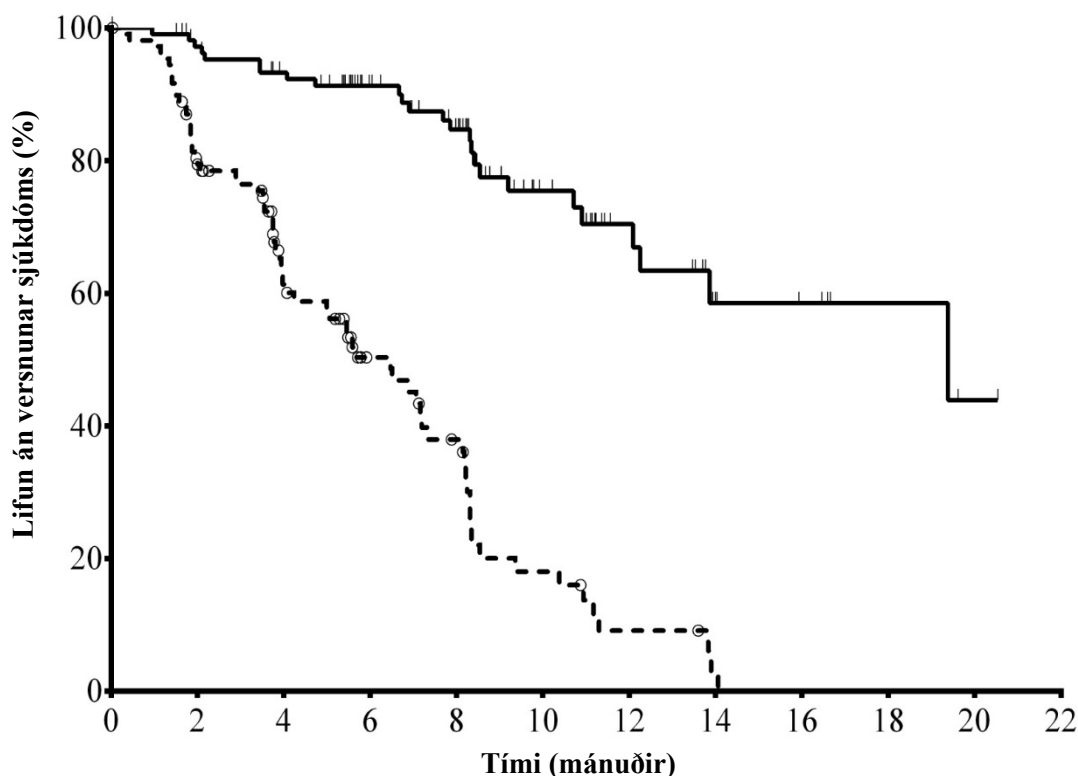
^ Greining á heildarlífun (*overall survival*, OS) nær yfir gögn frá einstaklingum sem fengu lyfleysu + R í rannsókn 312-0116 og fengu síðan idelalisib í framhaldsrannsókn, byggt á greiningu á meðferðarþýði.

**Tafla 4: Samantekt á PFS og svörunarhlutfalli hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum í rannsókn 312-0116**

	<b>Idelalisib + R</b>	<b>Lyfleysa + R</b>
<b>17p brottfall/TP53 stökkbreyting</b>	<b>N = 46</b>	<b>N = 49</b>
PFS miðgildi (mánuðir) (95% CI)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95% CI)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
<b>Óstökkbreytt IGHV</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
PFS miðgildi (mánuðir) (95% CI)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95% CI)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1% (8,5; 24,0)
<b>Aldur <math>\geq 65</math> ára</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
PFS miðgildi (mánuðir) (95% CI)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95% CI)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

CI: öryggismörk; R: rituximab; N: fjöldi einstaklinga í hverjum hópi; NR: ekki náð (*not reached*)

Mynd 1: Kaplan-Meier ferill varðandi PFS úr rannsókn 312-0116 (meðferðarþýði)



N í hættu (Tilvik)

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)
Lyfleysa + 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)

Heil lína: idelalisib + R (N = 110), brotalína: lyfleysa + R (N = 110)

R: rituximab; N: fjöldi einstaklinga í hverjum hópi

Greining á PFS var byggð á mati IRC. Hvað varðar einstaklinga sem fengu lyfleysu + R nær samantektin yfir gögn fram að fyrsta skammti af idelalisib í framhaldsrannsókn.

Í rannsókn 101-08/99 tóku 64 einstaklingar þátt sem höfðu áður ómeðhöndlað CLL, þ.m.t. 5 einstaklingar með lítið eitilfrumuæxli (SLL). Einstaklingarnir fengu idelalisib 150 mg tvisvar á dag og rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> af líkamsyfirborði (BSA) vikulega í 8 skömmtum. ORR var 96,9%, þar sem 12 náðu CR (18,8%) og 50 PR (78,1%), þ.m.t. 3 CR og 6 PR hjá einstaklingum með 17p brottfall og/eða *TP53* stökkbreytingar og 2 CR og 34 PR hjá einstaklingum með óstökkbreytt *IGHV*. Miðgildi svörunarlengdar (*duration of response*, DOR) náðist ekki.

#### Idelalisib notað ásamt ofatumumabi

Rannsókn 312-0119 var 3. stigs slembuð, opin, fjölsetra rannsókn með samhliða hópum hjá 261 einstaklingi sem hafði áður fengið meðferð við CLL, var með mælanlegan eitlakvilla, þurfti á meðferð að halda og sýndi versnun CLL < 24 mánuðum frá lokum fyrri meðferðar. Einstaklingar voru slembivaldir 2:1 til að fá idelalisib 150 mg tvisvar á dag og 12 innrennsli með ofatumumabi í 24 vikur, eða eingöngu 12 innrennsli með ofatumumabi í 24 vikur. Fyrsta innrennslið með ofatumumabi var gefið í skammti sem nam 300 mg og því var haldið áfram í skammti sem var annaðhvort 1.000 mg í hópnum sem fékk idelalisib + ofatumumab eða 2.000 mg í hópnum sem fékk eingöngu ofatumumab, 7 skammta vikulega og síðan 4 skammta á 4 vikna fresti. Idelalisib var tekið þar til sjúkdómurinn versnaði eða fram kom óviðunandi eiturvekun.

Miðgildi aldurs var 68 ár (á bilinu 61 til 74) þar sem 64,0% einstaklinga voru eldri en 65 ára; 71,3% voru karlar og 84,3% voru af hvítum kynþætti; 63,6% voru með Rai-stig III eða IV og 58,2% voru með Binet-stig C. Flestir voru með neikvæða frumuérfafræðilega forspárþætti um batahorfur: 39,5% voru með 17p brottfall litninga og/eða stökkbreytt æxlisprótein 53 (*TP53*) og 78,5% voru með

óstökkbreytt gen á breytilegu svæði þungakeðju ónæmisglóbúlína (*immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV*). Miðgildi tíma frá greiningu var 7,7 ár. Einstaklingarnir voru með miðgildi heilsufarseinkenna (*Cumulative Illness Rating Scale, CIR*) 4. Miðgildi fjölda fyrri meðferða var 3,0. Aðalendapunktur var lifun án versunar sjúkdóms (*progression-free survival, PFS*). Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflum 5 og 6. Kaplan-Meier feril varðandi PFS er að finna á mynd 2.

**Tafla 5: Niðurstöður verkunar úr rannsókn 312-0119**

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

CI: öryggismörk; O: ofatumumab; n: fjöldi einstaklinga sem sýndu svörun; N: fjöldi einstaklinga í hverjum hópi; NR: ekki náð (*not reached*). Greiningar á PFS, heildarsvörunarhlutfalli (*overall response rate, ORR*) og svörunarhlutfalli eitla (*lymph node response rate, LNR*) voru byggðar á mati sjálfstæðrar endurskoðunarnefndar (*independent review committee, IRC*).

\* ORR skilgreint sem hlutfall einstaklinga sem náði fullri svörun (*complete response, CR*) eða hlutasvörun (*partial response, PR*) og viðhéldu svörun í a.m.k. 8 vikur.

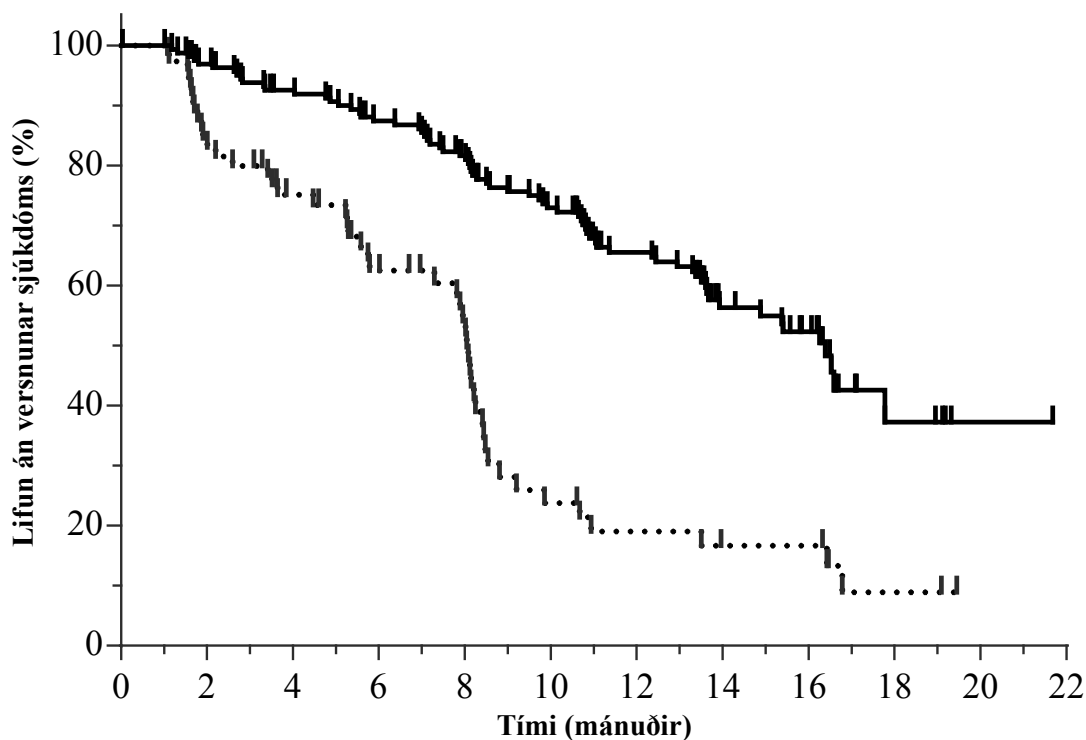
\*\* LNR skilgreint sem hlutfall einstaklinga sem náðu  $\geq 50\%$  minnkun viðmiðunarvefjaskemmda miðað við SPD mælingu (*sum of the products of the greatest perpendicular diameters*). Aðeins einstaklingar sem voru metnir bæði við grunnviðmið og  $\geq 1$  eftir grunnviðmið sem hægt var að ákvarða tóku þátt í þessari greiningu.

**Tafla 6: Samantekt á PFS og svörunarhlutfalli hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum í rannsókn 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b> <b>N = 70</b>	<b>Ofatumumab</b> <b>N = 33</b>
<b>17p brottfall/TP53 stökkbreyting</b>		
PFS miðgildi (mánuðir) (95% CI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95% CI)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
<b>Óstökkbreytt IGHV</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 68</b>
PFS miðgildi (mánuðir) (95% CI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95% CI)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
<b>Aldur <math>\geq 65</math> ára</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 60</b>
PFS miðgildi (mánuðir) (95% CI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95% CI)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

CI: öryggismörk; O: ofatumumab; N: fjöldi einstaklinga í hverjum hópi

Mynd 2: Kaplan-Meier ferill varðandi PFS úr rannsókn 312-0119 (meðferðarþýði)



N í hættu (Tilvik)

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)

Heil lína: idelalisib + O (N = 174), brotalína: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: fjöldi einstaklinga í hverjum hópi

### Verkun við risaeitlingasarkmeini

Öryggi og verkun idelalisibs voru metin í fjölsetra klínískri rannsókn með einum meðferðararmi (rannsókn 101-09) hjá 125 einstaklingum með hægvoxandi eitilfrumuæxli sem ekki er af Hodgkinsgerð (iNHL, þ.m.t.: FL, n = 72; SLL, n = 28; eitilfrumukrabbamein í eitilfrumum í blóðvökva (lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström risaglóbúlíndreyri (*macroglobulinaemia*) [LPL/WM], n = 10; og eitilfrumuæxli á jaðarsvæðum [*marginal zone lymphoma*, MZL]), n = 15. Allir einstaklingarnir höfðu ekki svarað rituximabi og 124 af 125 einstaklingum höfðu ekki svarað a.m.k. einu alkýlerandi efni. Eitt hundrað og tólf (89,6%) einstaklingar höfðu ekki svarað síðustu meðferðaráætlun fyrir þátttöku í rannsókninni.

Af þeim 125 einstaklingum sem tóku þátt voru 80 (64%) karlar, meðalaldur þeirra var 64 ára (á bilinu 33 til 87) og 110 (89%) voru af hvítum kynþætti. Einstaklingarnir fengu 150 mg af idelalisibi til inntöku tvisvar á dag þar til fram kom sjúkdómsversnun eða óviðunandi eiturverkun.

Aðalendapunktur var ORR skilgreint sem hlutfall einstaklinga sem fengu CR eða PR (miðað við endurskoðuð svörunarviðmið fyrir illkynja eitilfrumuæxli (*Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [Cheson]) og, fyrir einstaklinga með Waldenström risaglóbúlíndreyra, minniháttar svörun (*minor response*, MR) (miðað við svörunarmat fyrir Waldenström risaglóbúlíndreyra [Owen]). DOR var aukaendapunktur og var skilgreind sem tími frá fyrstu skráðu svörun (CR, PR eða MR) til fyrstu skráðu sjúkdómsversnunar eða dauða af hvaða orsök sem er. Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 7.

**Tafla 7: Samantekt svörunar hjá einstaklingum með FL sem fengu meðferð með idelalisíbi (mat IRC-nefndarinnar)**

Eiginleiki	Þátttakendur í rannsókninni n (%)
ORR (risaeitlingasarkmein)* 95% CI	39 (54,2) 42,0 – 66,0
ORR (allir einstaklingar)* 95% CI	71 (56,8) 47,6 – 65,6
Svörunarflokkur (risaeitlingasarkmein)* CR PR	6 (8,3) 33 (45,8)

CI: öryggismörk; n: fjöldi einstaklinga sem sýndu svörun

\* Svörun byggð á mati sjálfstæðrar endurskoðunarnefndar (IRC) þar sem ORR = full svörun (CR) + hlutasvörun (PR).

Miðgildi DOR hjá öllum einstaklingum var 12,5 mánuðir (12,5 mánuðir hjá einstaklingum með SLL og miðgildi náðist ekki hjá einstaklingum með FL, LPL/WM og MZL). Meðal þeirra 122 einstaklinga sem voru með mælanlega eítílstækkun bæði við grunnviðmið og eftir það, höfðu 67 einstaklingar (54,9%) náð  $\geq 50\%$  minnkun viðmiðunarvefjaskemmda frá grunnviðmiði miðað við SPD-mælingu (*sum of the products of the diameters*, SPD). Af þeim einstaklingum sem ekki sýndu svörun, voru 10 (8,0%) með versnandi sjúkdóm sem bestu svörun og 2 (1,6%) var ekki unnt að meta. Miðgildi OS, að meðtalinni langtíma eftirfylgni fyrir alla 125 einstaklingana, var 20,3 mánuðir.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á idelalisíbi hjá einum eða fleiri undirhópum barna varðandi meðferð við þroskuðum B-frumuæxlum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Eftir inntöku staks skammts af idelalisíbi, kom hámarksþéttni í plasma fram 2 til 4 klst. eftir gjöf eftir neyslu matar og eftir 0,5 til 1,5 klst. á fastandi maga.

Eftir gjöf með 150 mg tvisvar á dag með idelalisíbi, voru meðaltöl (bil)  $C_{max}$  og AUC við stöðugt ástand 1.953 (272; 3.905) ng/ml og 10.439 (2.349; 29.315) ng•klst./ml fyrir idelalisíbi og 4.039 (669; 10.897) ng/ml og 39.744 (6.002; 119.770) ng•klst./ml fyrir GS-563117, í þessari röð. Útsetning í blóðvökva ( $C_{max}$  og AUC) fyrir idelalisíbi eru um það bil í réttu hlutfalli miðað við skammta á milli 50 mg og 100 mg og minni en í réttu hlutfalli yfir 100 mg.

### Áhrif matar

Samanborið við fastandi ástand breytti gjöf idelalisíbs í eldra hylkisformi með fituríkri máltíð ekki  $C_{max}$  og miðgildi  $AUC_{inf}$  hækkaði um 36%. Gefa má idelalisíbi án tillits til matar.

### Dreifing

Idelalisíbi binst 93% til 94% plasmapróteinum manna við þéttni sem næst við klíniska notkun. Miðgildi þéttnihlutfalls í blóði miðað við plasma var um 0,5. Sýnilegt drefingarrúmmál idelalisíbs (miðgildi) var u.þ.b. 96 l.

### Umbrot

Idelalisíbi umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli aldehyð oxídasu og í minna mæli fyrir tilstilli CYP3A og UGT1A4. Helsta og eina umbrotsefnið í umferð, GS-563117, er óvirkt gagnvart PI3Kδ.

### Brotthvarf

Endanlegur helmingunartími brotthvarfs idelalisibs var 8,2 (á bilinu: 1,9; 37,2) klst. og sýnilegt brotthvarf idelalisibs var 14,9 (á bilinu: 5,1 63,8) l/klst. Þegar idelalisib 150 mg er gefið til inntöku tvisvar á dag. Eftir stakan 150 mg skammt til inntöku af [<sup>14</sup>C]-merktu idelalisibi, skiljast um 78% og 15% út með saur og þvagi, í þessari röð. Óbreytt idelalisib var 23% af heildargeislavirkni í þvagi á 48 klst. og 12% af heildargeislavirkni í saur á 144 klst.

### Gögn um milliverkanir *in vitro*

*In vitro* gögn hafa gefið til kynna að idelalisib hamlar ekki umbrotsensímunum CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A eða UGT1A1, eða flutningspróteinunum OAT1, OAT3 eða OCT2.

GS-563117 hamlar ekki umbrotsensímunum CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða UGT1A1, eða flutningspróteinunum P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 eða OCT2.

### Sérstakir sjúklingshópar

#### *Kyn og kynþáttur*

Lýðfræðilegar lyfjahvarfarannsóknir bentu til þess að kyn og kynþáttur hafi engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir idelalisibi eða GS-563117.

#### *Aldraðir*

Lýðfræðilegar lyfjahvarfarannsóknir bentu til þess að aldur hafi engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir idelalisibi eða GS-563117, þ.m.t. fyrir aldraða einstaklinga (65 ára og eldri), samanboreið við yngri einstaklinga.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Lyfjahvörf og öryggi idelalisibs voru rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætluð CrCl 15 til 29 ml/mín.). Eftir stakan 150 mg skammt komu engar klínískt mikilvægar breytingar fram í útsetningu fyrir idelalisibi eða GS-563117 hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi samanboreið við heilbrigða einstaklinga.

#### *Skert lifr starfsemi*

Lyfjahvörf og öryggi idelalisibs voru rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með í meðallagi (Child-Pugh stig B) eða alvarlega (Child-Pugh stig C) skerta lifr starfsemi. Eftir stakan 150 mg skammt var AUC (samfals, þ.e. bundið og óbundið) fyrir idelalisibi ~60% hærra við í meðallagi og alvarlega skerta lifr starfsemi miðað við samsvarandi viðmið. Að teknu tilliti til mismunandi próteinbindinga, var AUC fyrir idelalisibi (óbundið) ~80% (1,8-falt) hærra við í meðallagi skerta og ~152% (2,5-falt) hærra við alvarlega skerta starfsemi miðað við samsvarandi viðmið.

#### *Börn*

Lyfjahvörf idelalisibs hjá börnum hafa ekki verið staðfest (sjá kafla 4.2).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Eiturverkun við endurtekna skammta

Idelalisib olli eitilfrumnaeyðingu í milta, hóstarkirtli og eitlum og eitlavel í þörmum. Almennu urðu B-eitilfrumu háð svæði fyrir meiri áhrifum en svæði háð T-eitilfrumum. Hjá rottum getur idelalisib hamlað T-háðum mótefnasvörunum. Hins vegar hamlaði idelalisib ekki eðlilegri hýsilssvörun við *Staphylococcus aureus* og olli ekki versnun mergbælandi áhrifa cyklófosfamíðs. Idelalisib er ekki talið hafa breiða ónæmisbælandi verkun.

Idelalisib olli bólgubreytingum bæði hjá rottum og hundum. Í allt að 4 vikna rannsóknum hjá rottum og hundum kom fram drep í lifur við útsetningu 7 og 5 sinnum útsetningu fyrir menn byggt á AUC, í þessari röð. Hækkun transamínasa í sermi samsvaraði lifrardrepi hjá hundum en kom ekki fram hjá

rottum. Engin skert lifrarstarfsemi eða langvinn hækkun transamínasa kom fram hjá rottum eða hundum í rannsóknum í 13 vikur og lengur.

#### Eiturverkun á erfðæfni

Idelalisib olli ekki stökkbreytingum í Ames stökkbreytingarprófi í örverum, olli ekki litningaskemmdum í *in vitro* frávikaprófi á litningum í eitelfrumum í útæðablóði manna og hafði ekki eiturverkanir á erfðæfni í *in vivo* rannsókn á smákjörnum í rottum.

#### Krabbameinsvaldandi áhrif

Möguleikinn á krabbameinsvaldandi áhrifum idelalisibs var metinn í 26 vikna rannsókn á RasH2-músum með aðflutt gen (*transgenic*) og í 2ja ára rotturannsókn. Idelalisib reyndist ekki krabbameinsvaldandi við allt að 1,4/7,9-falda (karlkyns/kvenkyns) útsetningu hjá músum samanborið við útsetningu hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem var gefinn ráðlagður 150 mg skammtur tvisvar á dag. Skammtatengd aukning á eyjafrumuæxlum í brisi kom fram í lágri tíðni hjá karlkyns rottum við allt að 0,4-falda útsetningu samanborið við útsetningu hjá mönnum á ráðlögðum skammti; ekki kom fram svipuð niðurstaða hjá kvenkyns rottum við 0,62-föld váhrifamörk (*exposure margin*).

#### Eiturverkun á æxlun og þroska

Í rannsókn á þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum komu fram aukin tíðni á tapi fósturvísa eftir hreiðrun, vansköpun (engin rófuliður og í sumum tilvikum einnig ekkert spjaldbein), frávik í þroska beina og minni fósturþyngd. Vansköpun kom fram við útsetningu sem var 12 sinnum útsetning fyrir menn eða meiri byggt á AUC. Áhrif á þroska fósturvísis og fóstur voru ekki rannsökuð hjá annarri dýrategund.

Hrörnun sáðpípla í eistum kom fram í 2- til 13- vikna rannsóknum við endurtekna skammta hjá hundum og rottum, en ekki í 26 vikna rannsóknum og til lengri tíma. Í rannsókn á frjósemi hjá karlkyns rottum kom fram minnkuð þyngd eistnalyppa og eistna en án aukaverkana á æxlunar- eða frjósemisbreytur og án minnkaðrar eða stöðvunar sæðismyndunar. Engin áhrif komu fram á frjósemi kvendýra hjá rottum.

#### Ljóseiturhrif

Mat á mögulegum ljóseiturhrifum í trefjakímfrumulínum í músafósturvísnum BALB/c 3T3 var tvírátt fyrir idelalisib vegna eiturverkana á frumur í *in vitro* prófi. Helsta umbrotsefnið, GS-563117, kann að auka ljóseiturhrif þegar frumur eru útsettar á sama tíma fyrir útfjólubláu ljósi (UVA). Möguleg hættu er á að idelalisib geti, fyrir tilstilli helsta umbrotsefnis þess, GS-563117, valdið ljósnæmi hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með lyfinu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi  
Hýdroxýprópýl sellulósi (E463)  
Kroskarmellósi natríum  
Natríumsterkju glýkólat  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

Pólývínýl alkóhól (E1203)  
Makrógól 3350 (E1521)  
Títantvíoxíð (E171)  
Talkúm (E553B)  
Járnnoxíð rautt (E172)



## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

5 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Glas úr háþéttni pólýetýleni (HDPE), með pólýprópýlen barnaöryggisloki, sem inniheldur 60 filmuhúðaðar töflur og pólýester vafning.

Hver askja inniheldur 1 glas.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/938/002

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. september 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 8 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

<b>Lýsing</b>	<b>Tímamörk</b>
<p>Umsækjandi skal leggja fram endanlega rannsóknarskýrslu fyrir 3. stigs framhaldsrannsóknina GS-US-312-0117, til að meta verkun og öryggi idelalisibs (GS-1101) notað ásamt rituximabi hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð við CLL.</p> <p>Leggja skal fram uppfærðar upplýsingar um PFS, OS og endingu svörunar hjá sjúklingum með eða án 17p brottfalls/<i>TP53</i> stökkbreytingar og hjá öllu þýðinu.</p>	31. desember 2018
<p>Umsækjandi skal leggja fram endanlega rannsóknarskýrslu fyrir 2. stigs rannsóknina 101-09, til að meta verkun og öryggi idelalisibs hjá einstaklingum með hægvoxandi eitilfrumuæxli sem ekki er af Hodgkins-gerð og hafa ekki svarað rituximabi og alkýlerandi efnun.</p> <p>Leggja skal fram uppfærðar upplýsingar um öryggi og verkun, þ.m.t. heildarlifun og nýjar upplýsingar úr greiningum einstaklinga með eitilfrumnafæð við grunnlínu.</p>	30. júní 2019
<p>Umsækjandi skal leggja fram endanlega rannsóknarskýrslu fyrir framhaldsrannsóknina 101-99.</p>	31. desember 2018

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ÁLETRUN Á ÖSKJU**

**1. HEITI LYFS**

Zydelig 100 mg filmhúðaðar töflur  
Idelalisib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 100 mg af idelalisibi.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur sunset yellow FCF (E110), sjá fylgiseðilinn fyrir nánari upplýsingar.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmhúðaðar töflur  
60 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/938/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Zydelig 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC: {númer}  
SN: {númer}  
NN: {númer}



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### ÁLETRUN Á GLASI

#### 1. HEITI LYFS

Zydelig 100 mg filmuhúðaðar töflur  
Idelalisib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af idelalisibi.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur sunset yellow FCF (E110), sjá fylgiseðilinn fyrir nánari upplýsingar.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur  
60 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/938/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ÁLETRUN Á ÖSKJU**

**1. HEITI LYFS**

Zydelig 150 mg filmuhúðaðar töflur  
Idelalisib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af idelalisibi.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur  
60 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/14/938/002

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Zydelig 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC: {númer}  
SN: {númer}  
NN: {númer}

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**ÁLETRUN Á GLASI**

**1. HEITI LYFS**

Zydelig 150 mg filmuhúðaðar töflur  
Idelalisib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af idelalisibi.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur  
60 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/938/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Zydelig 100 mg filmuhúðaðar töflur Idelalisib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zydelig og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zydelig
3. Hvernig nota á Zydelig
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zydelig
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Zydelig og við hverju það er notað

Zydelig er krabbameinslyf sem inniheldur virka innihaldsefnið idelalisib. Það hefur áhrif með því að hamla áhrifum ensíms sem á þátt í fjölgun og lifun tiltekinnna hvíttra blóðkorna sem kallaðar eru eitilfrumur. Vegna þess að þetta ensím er ofvirkjað í tilteknum krabbameinseitilfrumum, dregur Zydelig krabbameinsfrumur, með því að hamla ensíminu, og dregur úr fjölda þeirra.

Nota má Zydelig við meðferð tveggja mismunandi krabbameina:

#### Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði (*chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) er krabbamein í tegund hvíttra blóðkorna sem kallaðar eru eitilfrumur. Við þennan sjúkdóm fjölga þær sér of hratt og lifa of lengi, þannig að þær eru of margar í umferð í blóðinu.

Við CLL er meðferð með Zydelig notuð ásamt öðru lyfi (rituximabi eða ofatumumabi) hjá sjúklingum með tiltekna mikla áhættuþætti eða hjá sjúklingum með krabbamein sem er komið aftur eftir minnst eina fyrri meðferð.

#### Risaeitlingasarkmein

Risaeitlingasarkmein (*follicular lymphoma*, FL) er krabbamein í tegund hvíttra blóðkorna sem kallaðar eru eitilfrumur. Við risaeitlingasarkmein fjölga eitilfrumurnar sér of hratt og lifa of lengi þannig að þær eru of margar í eitlum. Við meðferð FL er Zydelig notað eitt sér hjá sjúklingum þegar krabbameinið hefur ekki svarað tveimur fyrri krabbameinsmeðferðum.



## 2. Áður en byrjað er að nota Zydelig

### Ekki má nota Zydelig

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir idelalisíbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).  
→ **Leitið ráða hjá læknum** ef þetta á við um þig.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Zydelig er notað. Láttu læknum vita:

- ef þú ert með lifrarkvilla
- ef þú ert með eitthvað annað heilsufarsvandamál eða sjúkdóm (einkum sýkingu eða hita)

Alvarlegar og banvænar sýkingar hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem taka Zydelig. Þú átt að taka viðbótarlyf sem lækningin útvegar þér meðan á töku Zydelig stendur, til þess að koma í veg fyrir tiltekna tegund sýkingar. Læknirinn mun hafa eftirlit með þér hvað varðar merki um sýkingu. Láttu læknum strax vita ef þú veikist (einkum ef um er að ræða hita, hósta eða öndunarerfiðleika) meðan þú tekur Zydelig.

Láttu læknum tafarlaust vita ef þú eða einhver annar tekur eftir hjá þér: minnisleysi, erfiðleikum við hugsun, erfiðleikum við gang eða sjóntapi – þetta kann að vera af völdum sýkingar í heila sem kemur örsjaldan fyrir en er alvarleg og getur verið banvæn (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga eða PML).

**Þú þarft að fara í blóðprufur reglulega** fyrir og meðan á meðferð með Zydelig stendur. Það er til að athuga hvort þú sért laus við sýkingu, hvort lifrin starfar eðlilega og hvort blóðkornafjöldi sé eðlilegur. Ef nauðsynlegt er kann læknirinn að ákveða að hætta meðferð tímabundið áður en meðferð er tekin upp að nýju með sama eða lægri skammti. Læknirinn kann einnig að ákveða að hætta meðferð með Zydelig endanlega.

Zydelig getur valdið alvarlegum niðurgangi. Láttu læknum tafarlaust vita við fyrstu merki um niðurgang.

Zydelig getur valdið bólgu í lungum. Láttu læknum tafarlaust vita:

- ef þú ert með nýjan eða versnandi hósta
- ef þú ert með mæði eða öndunarerfiðleika

Tilkynnt hefur verið um alvarlega blöðrumyndun á húð hjá sumum einstaklingum sem hafa fengið Zydelig um leið og þeir fengu önnur lyf sem þekkt er að valdi þessum hugsanlega lífshættulegu sjúkdómum. Blöðrumyndun getur einnig komið fram í slímhúð í munni, kynfærum og/eða augum. Ef húðin flagnar getur það valdið alvarlegri sýkingu. Láttu læknum tafarlaust vita:

- ef vart verður við roða og blöðrumyndun á húð
- ef vart verður við þrota og blöðrumyndun í slímhúð í munni, kynfærum og/eða augum

Niðurstöður rannsókna geta sýnt aukningu á hvítum blóðkornum (sem nefnast eitilfrumur) í blóði þínu á fyrstu vikum meðferðar. Búist er við þessari aukningu og hún getur varað í nokkra mánuði. Þetta þýðir yfirleitt ekki að blóðkrabbamein þitt versni. Læknirinn mun gera blóðkornatalningu fyrir meðferð þína með Zydelig eða meðan á henni stendur og í mjög sjaldgæfum tilvikum gæti þurft að gefa þér annað lyf. Talaðu við læknum um hvað niðurstöður þínar þýða.

### Börn og unglingar

Þetta lyf má ekki gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

### Notkun annarra lyfja samhliða Zydelig

**Ekki má nota Zydelig með neinum öðrum lyfjum nema læknirinn hafi sagt að það sé hættulaust.**

**Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.** Þetta er mjög mikilvægt þar sem notkun fleiri lyfja á sama tíma getur aukið eða dregið úr verkun þeirra.

Notkun Zydelig samhliða tilteknum lyfjum getur stöðvað rétta verkun lyfjanna eða valdið því að aukaverkanir versni. Láttu lækninn einkum vita ef þú tekur eitthvert eftirfarandi:

- **alfúzósín**, notað til að meðhöndla stækkaðan blöðruhálskirtil
- **dabigatran, warfarín**, notuð til að þynna blóðið
- **amíódarón, bepridíl, disópýramíð, lidókaín, kínidín**, notuð til að meðhöndla hjartasjúkdóma
- **dihýdróergotamín, ergotamín**, notuð til að meðhöndla höfuðverk vegna migrenis
- **císapríð**, notað til að draga úr tilteknum magakvillum
- **pimozíð**, notað til að meðhöndla afbrigðilegar hugsanir eða tilfinningar
- **mídazólám, tríazólám**, þegar þau eru notuð til inntöku til að auðvelda svefn og/eða draga úr kvíða
- **quetiapín**, notað til að meðhöndla geðklofa, geðhvarfasýki og alvarlegt þunglyndi
- **amlóðipín, díltíasem, felóðipín, níkardipín, nífedipín**, notuð til að meðhöndla háan blóðþrýsting og hjartasjúkdóma
- **bósentan**, notað við lungnaháþrýstingi
- **sildenafil, tadalafíl**, notuð til að meðhöndla getuleysi og háþrýsting í slagæðum lungna, lungnasjúkdóm sem gerir öndun erfiða
- **búdesóníð, flutikasón**, notuð við ofnæmiskvefi og astma, og **salmeteról**, notað við astma
- **rifabútín**, notað til að meðhöndla bakteríusýkingar, m.a. berkla
- **itrakónazól, ketókónazól, posakónazól, vorikónazól**, notuð gegn sveppasýkingum
- **boceprevír, telaprevír**, notuð til að meðhöndla lifrabólgu C
- **karbamazepín, S-mefenýtóín, fenýtóín**, notuð til að koma í veg fyrir flog
- **rifampicín**, notað til að fyrirbyggja og við meðferð berkla og annarra smitsjúkdóma
- **jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)**, jurtalyf notað við þunglyndi og kvíða
- **alfentaníl, fentanýl, metadón, búprenorfín/naloxón**, notuð til verkjastillingar
- **ciklósporín, sírólímus, takrólímus**, notuð til að hafa stjórn á ónæmisviðbrögðum líkamans eftir ígræðslu
- **kolkisín**, notað til að meðhöndla þvagsýrugigt
- **trazódón**, notað til að meðhöndla þunglyndi
- **búspírón, klórasedat, díasepam, estasólám, flúrasepam, zólpídem**, notuð við meðferð sjúkdóma í taugakerfi
- **dasatinib, nilotinib, paklítaxel, vinblastín, vinkristín**, notuð til að meðhöndla krabbamein
- **hormónagetnaðarvarnarlyf til inntöku eða ígræðslu**, notuð til að koma í veg fyrir þungun
- **klaritrómýsín, telitrómýsín**, notuð gegn bakteríusýkingum
- **atorvastatín, lovastatín, simvastatín**, notuð til að lækka kólesteról

Zydelig kann að vera ávísað samhliða öðrum lyfjum við meðferð CLL. Það er mjög mikilvægt að þú lesir líka fylgiseðlana sem fylgja þessum lyfjum.

Spurðu lækninn ef þú ert með spurningar um einhver lyfja þinna.

### Meðganga og brjóstgjöf

- **Ekki má nota Zydelig á meðgöngu.** Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi lyfsins á meðgöngu.
- **Notaðu örugga getnaðarvörn** til að koma í veg fyrir þungun á meðan þú færð meðferð með Zydelig og í 1 mánuð eftir síðustu meðferð.
- **Zydelig getur valdið því að getnaðarvarnarpillan og ígræddar hormónagetnaðarvarnir virki ekki eins vel.** Þú skalt einnig nota getnaðarvörn án hormóna sem aukalega getnaðarvörn, eins og smokk eða lykkjuna, á meðan þú notar Zydelig og í 1 mánuð eftir síðustu meðferð.
- **Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú verður þunguð.**

**Þú skalt ekki vera með barn á brjósti meðan á notkun Zydelig stendur.** Ef þú ert nú þegar með barn á brjósti skaltu ræða við lækinn áður en meðferð er hafin. Ekki er þekkt hvort virkt innihaldsefni Zydelig skilst út í brjóstamjólk.

#### **Akstur og notkun véla**

Ekki er talið líklegt að Zydelig hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### **Zydelig inniheldur litarefnið sunset yellow FCF (E110)**

Láttu lækinn vita ef þú ert með ofnæmi fyrir sunset yellow FCF (E110). Zydelig inniheldur litarefnið sunset yellow FCF sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

### **3. Hvernig nota á Zydelig**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

**Ráðlagður skammtur** er 150 mg til inntöku um munn tvisvar á dag. Hins vegar getur verið að lækinn minnki skammtinn í 100 mg tvisvar á dag ef þú finnur fyrir tilteknum aukaverkunum.

Zydelig má taka með eða án matar.

**Gleypa á töfluna í heilu lagi.** Ekki má tyggja eða mylja töfluna. Láttu lækinn vita ef þú átt í erfiðleikum með að gleypa töflur.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef tekinn er í ógáti meiri en ráðlagður skammtur af Zydelig er aukin hætta á aukaverkunum með lyfinu (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*).

Tafarlaust skal hafa samband við lækinn eða næstu bráðamóttöku til að fá ráðleggingar. Taktu glasið og þennan fylgiseðil með þér svo að þú getir auðveldlega lýst því sem þú hefur tekið.

#### **Ef gleymist að taka Zydelig**

Gættu þess að gleyma ekki að taka skammt af Zydelig. Ef skammtur gleymist í minna en 6 klst. skal taka skammtinn sem gleymst hefur strax. Taktu síðan næsta skammt eins og venjulega. Ef skammtur gleymist lengur en í 6 klst., skal bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

#### **Ekki hætta töku Zydelig**

Ekki hætta töku lyfsins nema lækinn hafi mælt fyrir um það.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Sumar aukaverkanir kunna að reynast alvarlegar.**

**HÆTTU að taka Zydelig og leitaðu tafarlaust til læknis ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi:**

- roða og blöðrumyndun á húð
- þrota og blöðrumyndun í slímhúð í munni, kynfærum og/eða augum

#### **Aðrar aukaverkanir**

### **Mjög algengar aukaverkanir**

(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur/bólga í ristli
- útbrot
- breytingar á fjölda hvíttra blóðkorna
- sýkingar
- hiti

*Blóðrannsókn getur einnig leitt í ljós:*

- hækkun á þéttni lifrarensíma í blóði

### **Algengar aukaverkanir**

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- bólga í lungum
- lifrarskemmdir

*Blóðrannsókn getur einnig leitt í ljós:*

- hækkun á þéttni fitu í blóði

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Zydelig**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Zydelig inniheldur**

- **Virka innihaldsefnið er** idelalisib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af idelalisibi.
- **Önnur innihaldsefni eru:**  
*Töflukjarni:*  
Örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýl sellulósi (E463), kroskarmellósi natríum, natríumsterkju glýkólat, magnesíumsterat.

*Filmuhúð:*

Pólývínýl alkóhól (E1203), makrógól 3350 (E1521), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553B), sunset yellow FCF (E110).

## Lýsing á útliti Zydelig og pakkningastærðir

100 mg filmuhúðuðu töflurnar eru appelsínugular, sporöskjulaga töflur, ígreypar á annarri hliðinni með „GSI“ og „100“ á hinni hliðinni.

Eftirfarandi pakkningastærð er fáanleg: ytri askja með 1 plastglasi með 60 filmuhúðuðum töflum.

### Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

### Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### 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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Zydelig 150 mg filmuhúðaðar töflur Idelalisib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zydelig og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zydelig
3. Hvernig nota á Zydelig
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zydelig
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Zydelig og við hverju það er notað

Zydelig er krabbameinslyf sem inniheldur virka innihaldsefnið idelalisib. Það hefur áhrif með því að hamla áhrifum ensíms sem á þátt í fjölgun og lifun tiltekinnna hvíttra blóðkorna sem kallaðar eru eitilfrumur. Vegna þess að þetta ensím er ofvirkjað í tilteknum krabbameinseitilfrumum, dregur Zydelig krabbameinsfrumur, með því að hamla ensíminu, og dregur úr fjölda þeirra.

Nota má Zydelig við meðferð tveggja mismunandi krabbameina:

##### Langvinnt eitilfrumuhvítblæði

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði (*chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) er krabbamein í tegund hvíttra blóðkorna sem kallaðar eru eitilfrumur. Við þennan sjúkdóm fjölga þær sér of hratt og lifa of lengi, þannig að þær eru of margar í umferð í blóðinu.

Við CLL er meðferð með Zydelig notuð ásamt öðru lyfi (rituximabi eða ofatumumabi) hjá sjúklingum með tiltekna mikla áhættuþætti eða hjá sjúklingum með krabbamein sem er komið aftur eftir minnst eina fyrri meðferð.

##### Risaeitlingasarkmein

Risaeitlingasarkmein (*follicular lymphoma*, FL) er krabbamein í tegund hvíttra blóðkorna sem kallaðar eru eitilfrumur. Við risaeitlingasarkmein fjölga eitilfrumurnar sér of hratt og lifa of lengi þannig að þær eru of margar í eitlum. Við meðferð FL er Zydelig notað eitt sér hjá sjúklingum þegar krabbameinið hefur ekki svarað tveimur fyrri krabbameinsmeðferðum.

## 2. Áður en byrjað er að nota Zydelig

### Ekki má nota Zydelig

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir idelalisíbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).  
→ **Leitið ráða hjá læknum** ef þetta á við um þig.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Zydelig er notað. Láttu læknum vita:

- ef þú ert með lifrarkvilla
- ef þú ert með eitthvað annað heilsufarsvandamál eða sjúkdóm (einkum sýkingu eða hita)

Alvarlegar og banvænar sýkingar hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem taka Zydelig. Þú átt að taka viðbótarlyf sem lækurinn útvegar þér meðan á töku Zydelig stendur, til þess að koma í veg fyrir tiltekna tegund sýkingar. Læknirinn mun hafa eftirlit með þér hvað varðar merki um sýkingu. Láttu læknum strax vita ef þú veikist (einkum ef um er að ræða hita, hósta eða öndunarerfiðleika) meðan þú tekur Zydelig.

Láttu læknum tafarlaust vita ef þú eða einhver annar tekur eftir hjá þér: minnisleysi, erfiðleikum við hugsun, erfiðleikum við gang eða sjóntapi – þetta kann að vera af völdum sýkingar í heila sem kemur örsjaldan fyrir en er alvarleg og getur verið banvæn (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga eða PML).

**Þú þarft að fara í blóðprufur reglulega** fyrir og meðan á meðferð með Zydelig stendur. Það er til að athuga hvort þú sért laus við sýkingu, hvort lifrin starfar eðlilega og hvort blóðkornafjöldi sé eðlilegur. Ef nauðsynlegt er kann lækurinn að ákveða að hætta meðferð tímabundið áður en meðferð er tekin upp að nýju með sama eða lægri skammti. Læknirinn kann einnig að ákveða að hætta meðferð með Zydelig endanlega.

Zydelig getur valdið alvarlegum niðurgangi. Láttu læknum tafarlaust vita við fyrstu merki um niðurgang.

Zydelig getur valdið bólgu í lungum. Láttu læknum tafarlaust vita:

- ef þú ert með nýjan eða versnandi hósta
- ef þú ert með mæði eða öndunarerfiðleika

Tilkynnt hefur verið um alvarlega blöðrumyndun á húð hjá sumum einstaklingum sem hafa fengið Zydelig um leið og þeir fengu önnur lyf sem þekkt er að valdi þessum hugsanlega lífshættulegu sjúkdómum. Blöðrumyndun getur einnig komið fram í slímhúð í munni, kynfærum og/eða augum. Ef húðin flagnar getur það valdið alvarlegri sýkingu. Láttu læknum tafarlaust vita:

- ef vart verður við roða og blöðrumyndun á húð
- ef vart verður við þrota og blöðrumyndun í slímhúð í munni, kynfærum og/eða augum

Niðurstöður rannsókna geta sýnt aukningu á hvítum blóðkornum (sem nefnast eitilfrumur) í blóði þínu á fyrstu vikum meðferðar. Búist er við þessari aukningu og hún getur varað í nokkra mánuði. Þetta þýðir yfirleitt ekki að blóðkrabbamein þitt versni. Læknirinn mun gera blóðkornatalningu fyrir meðferð þína með Zydelig eða meðan á henni stendur og í mjög sjaldgæfum tilvikum gæti þurft að gefa þér annað lyf. Talaðu við læknum um hvað niðurstöður þínar þýða.

### Börn og unglingar

Þetta lyf má ekki gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

### Notkun annarra lyfja samhliða Zydelig

**Ekki má nota Zydelig með neinum öðrum lyfjum nema lækurinn hafi sagt að það sé hættulaust.**



**Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.** Þetta er mjög mikilvægt þar sem notkun fleiri lyfja á sama tíma getur aukið eða dregið úr verkun þeirra.

Notkun Zydelig samhliða tilteknum lyfjum getur stöðvað rétta verkun lyfjanna eða valdið því að aukaverkanir versni. Láttu lækninn einkum vita ef þú tekur eitthvert eftirfarandi:

- **alfúzósín**, notað til að meðhöndla stækkaðan blöðruhálskirtil
- **dabigatran, warfarín**, notuð til að þynna blóðið
- **amíódarón, bepridíl, disópýramíð, lidókaín, kínidín**, notuð til að meðhöndla hjartasjúkdóma
- **dihýdróergotamín, ergotamín**, notuð til að meðhöndla höfuðverk vegna migrenis
- **císapríð**, notað til að draga úr tilteknum magakvillum
- **pimozíð**, notað til að meðhöndla afbrigðilegar hugsanir eða tilfinningar
- **mídazólám, tríazólám**, þegar þau eru notuð til inntöku til að auðvelda svefn og/eða draga úr kvíða
- **quetiapín**, notað til að meðhöndla geðklofa, geðhvarfasýki og alvarlegt þunglyndi
- **amlóðipín, díltíasem, felóðipín, níkardipín, nífedipín**, notuð til að meðhöndla háan blóðþrýsting og hjartasjúkdóma
- **bósentan**, notað við lungnaháþrýstingi
- **sildenafil, tadalafíl**, notuð til að meðhöndla getuleysi og háþrýsting í slagæðum lungna, lungnasjúkdóm sem gerir öndun erfiða
- **búdesóníð, flutikasón**, notuð við ofnæmiskvefi og astma, og **salmeteról**, notað við astma
- **rifabútín**, notað til að meðhöndla bakteríusýkingar, m.a. berkla
- **itrakónazól, ketókónazól, posakónazól, vorikónazól**, notuð gegn sveppasýkingum
- **boceprevír, telaprevír**, notuð til að meðhöndla lifrabólgu C
- **karbamazepín, S-mefenýtóín, fenýtóín**, notuð til að koma í veg fyrir flog
- **rifampicín**, notað til að fyrirbyggja og við meðferð berkla og annarra smitsjúkdóma
- **jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)**, jurtalyf notað við þunglyndi og kvíða
- **alfentaníl, fentanýl, metadón, búprenorfín/naloxón**, notuð til verkjastillingar
- **ciklósporín, sírólímus, takrólímus**, notuð til að hafa stjórn á ónæmisviðbrögðum líkamans eftir ígræðslu
- **kolkisín**, notað til að meðhöndla þvagsýrugigt
- **trazódón**, notað til að meðhöndla þunglyndi
- **búspírón, klórasedat, díasepam, estasólám, flúrasepam, zólpídem**, notuð við meðferð sjúkdóma í taugakerfi
- **dasatinib, nilotinib, paklítaxel, vinblastín, vinkristín**, notuð til að meðhöndla krabbamein
- **hormónagetnaðarvarnarlyf til inntöku eða ígræðslu**, notuð til að koma í veg fyrir þungun
- **klaritrómýsín, telitrómýsín**, notuð gegn bakteríusýkingum
- **atorvastatín, lovastatín, simvastatín**, notuð til að lækka kólesteról

Zydelig kann að vera ávísað samhliða öðrum lyfjum við meðferð CLL. Það er mjög mikilvægt að þú lesir líka fylgiseðlana sem fylgja þessum lyfjum.

Spurðu lækninn ef þú ert með spurningar um einhver lyfja þinna.

### Meðganga og brjóstagiöf

- **Ekki má nota Zydelig á meðgöngu.** Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi lyfsins á meðgöngu.
- **Notaðu örugga getnaðarvörn** til að koma í veg fyrir þungun á meðan þú færð meðferð með Zydelig og í 1 mánuð eftir síðustu meðferð.
- **Zydelig getur valdið því að getnaðarvarnarpillan og ígræddar hormónagetnaðarvarnir virki ekki eins vel.** Þú skalt einnig nota getnaðarvörn án hormóna sem aukalega getnaðarvörn, eins og smokk eða lykkjuna, á meðan þú notar Zydelig og í 1 mánuð eftir síðustu meðferð.
- **Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú verður þunguð.**

**Þú skalt ekki vera með barn á brjósti meðan á notkun Zydelig stendur.** Ef þú ert nú þegar með barn á brjósti skaltu ræða við lækinn áður en meðferð er hafin. Ekki er þekkt hvort virkt innihaldsefni Zydelig skilst út í brjóstamjólk.

#### **Akstur og notkun véla**

Ekki er talið líklegt að Zydelig hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **3. Hvernig nota á Zydelig**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

**Ráðlagður skammtur** er 150 mg til inntöku um munn tvisvar á dag. Hins vegar getur verið að lækinn minnki skammtinn í 100 mg tvisvar á dag ef þú finnur fyrir tilteknum aukaverkunum.

Zydelig má taka með eða án matar.

**Gleypa á töfluna í heilu lagi.** Ekki má tyggja eða mylja töfluna. Láttu lækinn vita ef þú átt í erfiðleikum með að gleypa töflur.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef tekinn er í ógáti meiri en ráðlagður skammtur af Zydelig er aukin hætta á aukaverkunum með lyfinu (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*).

Tafarlaust skal hafa samband við lækinn eða næstu bráðamóttöku til að fá ráðleggingar. Taktu glasið og þennan fylgiseðil með þér svo að þú getir auðveldlega lýst því sem þú hefur tekið.

#### **Ef gleymist að taka Zydelig**

Gættu þess að gleyma ekki að taka skammt af Zydelig. Ef skammtur gleymist í minna en 6 klst. skal taka skammtinn sem gleymst hefur strax. Taktu síðan næsta skammt eins og venjulega. Ef skammtur gleymist lengur en í 6 klst., skal bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

#### **Ekki hætta töku Zydelig**

Ekki hætta töku lyfsins nema lækinn hafi mælt fyrir um það.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Sumar aukaverkanir kunna að reynast alvarlegar.**

**HÆTTU að taka Zydelig og leitaðu tafarlaust til læknis ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi:**

- roða og blöðrumyndun á húð
- þrota og blöðrumyndun í slímhúð í munni, kynfærum og/eða augum

#### **Aðrar aukaverkanir**

#### **Mjög algengar aukaverkanir**

*(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- niðurgangur/bólga í ristli
- útbrot
- breytingar á fjölda hvítra blóðkorna

- sýkingar
- hiti

*Blóðrannsókn getur einnig leitt í ljós:*

- hækkun á þéttni lifrarensíma í blóði

#### **Algengar aukaverkanir**

*(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- bólga í lungum
- lifrarskemmdir

*Blóðrannsókn getur einnig leitt í ljós:*

- hækkun á þéttni fitu í blóði

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Zydelig**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Zydelig inniheldur**

- **Virka innihaldsefnið** er idelalisib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af idelalisibi.
- **Önnur innihaldsefni eru:**  
*Töflukjarni:*  
Örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýl sellulósi (E463), kroskarmellósi natríum, natríumsterkju glýkólat, magnesíumsterat.

*Filmuhúð:*

Pólyvínýl alkóhól (E1203), makrógól 3350 (E1521), titantvíoxíð (E171), talkúm (E553B), járnnoxíð rautt (E172).

### **Lýsing á útliti Zydelig og pakkningastærðir**

150 mg filmuhúðuðu töflurnar eru bleikar, sporöskjulaga töflur, ígreyphtar á annarri hliðinni með „GSI“ og „150“ á hinn hliðinni.

Eftirfarandi pakkningastærð er fánleg: ytri askja með 1 plastglasi með 60 filmuhúðuðum töflum.

**Markaðsleyfishafi**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írland

**Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.