

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zydelig 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg idelalisib.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 0,1 mg zonnegeel FCF (E110) (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Oranje, ovale, filmomhulde tablet met een afmeting van 9,7 mm x 6,0 mm, met aan de ene kant “GSI” en aan de andere kant “100” gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zydelig is geïndiceerd in combinatie met rituximab voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL):

- die ten minste één eerdere behandeling hebben gekregen (zie rubriek 4.4), of
- als eerstelijnsbehandeling bij aanwezigheid van 17p-deletie of *TP53*-mutatie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor andere therapieën (zie rubriek 4.4).

Zydelig is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met folliculair lymfoom (FL) dat refractair is voor twee eerdere therapieën (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Zydelig moet worden uitgevoerd door een arts die ervaren is in het gebruik van therapieën tegen kanker.

Dosering

De aanbevolen dosering is 150 mg idelalisib tweemaal daags. De behandeling moet worden voortgezet totdat progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Wanneer de patiënt een dosis Zydelig heeft overgeslagen en dit binnen 6 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt de overgeslagen dosis zo snel mogelijk innemen en doorgaan met het normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis heeft overgeslagen en dit later dan 6 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Aanpassing van de dosis

Verhoogde levertransaminasewaarden

De behandeling met Zydelig moet worden onderbroken in het geval van een verhoogde aminotransferasewaarde van graad 3 of 4 (alanineaminotransferase [ALAT]/aspartaataminotransferase [ASAT] > 5 x ULN [*upper limit of normal*, bovengrens van het normale bereik]). Zodra de waarden

zijn gedaald tot graad 1 of lager ($ALAT/ASAT \leq 3 \times ULN$), kan de behandeling worden hervat met een dosering van tweemaal daags 100 mg.

Als het voorval niet opnieuw optreedt, kan de dosis naar het oordeel van de arts weer worden verhoogd tot tweemaal daags 150 mg.

Als het voorval opnieuw optreedt, moet de behandeling met Zydelig worden onderbroken tot de waarden gedaald zijn tot graad 1 of lager. Daarna kan naar het oordeel van de arts worden overwogen de behandeling opnieuw te beginnen met tweemaal daags 100 mg (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Diarree/colitis

De behandeling met Zydelig moet worden onderbroken in het geval van diarree/colitis van graad 3 of 4. Zodra de diarree/colitis is afgenomen tot graad 1 of lager, kan de behandeling worden hervat met een dosering van tweemaal daags 100 mg. Als de diarree/colitis niet opnieuw optreedt, kan de dosis naar het oordeel van de behandelende arts weer worden verhoogd tot tweemaal daags 150 mg (zie rubriek 4.8).

Pneumonitis

De behandeling met Zydelig moet worden onderbroken in het geval van vermoeden van pneumonitis. Wanneer de pneumonitis verdwenen is en indien herbehandeling aangewezen is, kan worden overwogen om de behandeling te hervatten met een dosering van tweemaal daags 100 mg. De behandeling met Zydelig moet definitief worden stopgezet als er matige of ernstige symptomatische pneumonitis of organiserende pneumonie optreedt (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Huiduitslag

De behandeling met Zydelig moet worden onderbroken in het geval van huiduitslag van graad 3 of 4. Zodra de huiduitslag is afgenomen tot graad 1 of lager, kan de behandeling worden hervat met een dosering van tweemaal daags 100 mg. Als de huiduitslag niet opnieuw optreedt, kan de dosis naar het oordeel van de behandelende arts weer worden verhoogd tot tweemaal daags 150 mg (zie rubriek 4.8).

Neutropenie

De behandeling met Zydelig dient te worden onderbroken bij patiënten zolang de absolute neutrofielentelling (ANC) minder dan 500 per mm^3 bedraagt. ANC moet ten minste elke week worden gecontroleerd tot dat $ANC \geq 500$ per mm^3 bedraagt; de behandeling kan dan worden hervat met een dosering van tweemaal daags 100 mg (zie rubriek 4.4).

ANC 1.000 tot < 1.500/mm^3	ANC 500 tot < 1.000/mm^3	ANC < 500/mm^3
Dosering van Zydelig handhaven.	Dosering van Zydelig handhaven. ANC minstens wekelijks controleren.	Dosering van Zydelig onderbreken. ANC minstens wekelijks controleren tot dat $ANC \geq 500/\text{mm}^3$; daarna mag dosering van Zydelig worden hervat met 100 mg tweemaal daags.

Specifieke populaties

Ouderen

Bij oudere patiënten (in de leeftijd van ≥ 65 jaar) is geen specifieke dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte, matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij start van de behandeling met Zydelig bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk, maar een intensievere controle van bijwerkingen wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om dosisaanbevelingen te doen voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van Zydelig aan deze patiënten en wordt een intensievere controle van bijwerkingen aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Zydelig bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Zydelig is voor oraal gebruik. Patiënten moeten erop gewezen worden de tablet in zijn geheel door te slikken. De filmomhulde tablet mag niet worden gekauwd of fijngemaakt. De filmomhulde tablet kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties

Behandeling met Zydelig mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met enig bewijs van een nog aanwezige, systemische bacteriële infectie, schimmelinfectie of virale infectie.

Ernstige en fatale infecties zijn voorgekomen met idelalisib, waaronder opportunistische infecties zoals *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) en cytomegalovirus (CMV). Daarom moet gedurende de gehele behandeling met idelalisib en gedurende een periode van 2 tot 6 maanden na stopzetting van de behandeling bij alle patiënten profylaxe voor PJP worden toegediend. De duur van de profylaxe na de behandeling moet worden gebaseerd op het klinische oordeel en daarbij kan rekening worden gehouden met de risicofactoren van een patiënt, zoals gelijktijdige behandeling met corticosteroiden en langdurige neutropenie (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten gedurende de gehele behandeling worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen met betrekking tot het ademhalingsstelsel. Patiënten moeten het advies krijgen dat ze nieuwe symptomen met betrekking tot het ademhalingsstelsel onmiddellijk moeten melden.

Een regelmatige klinische- en laboratoriumcontrole op infectie met CMV wordt aanbevolen bij patiënten met positieve CMV-serologie aan het begin van de behandeling met idelalisib of met ander bewijs voor een voorgeschiedenis van CMV-infectie. Patiënten met CMV-viremie zonder bijkomende klinische tekenen van CMV-infectie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Voor patiënten met bewijs voor CMV-viremie en klinische tekenen van CMV-infectie moet onderbreking van de behandeling met idelalisib in overweging worden genomen totdat de infectie voorbij is. Indien geoordeeld wordt dat de voordelen van het hervatten van de behandeling met idelalisib zwaarder wegen dan de risico's, moet worden overwogen om preventieve CMV-therapie toe te dienen.

Er zijn gevallen van progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) gemeld na gebruik van idelalisib in de context van eerdere of gelijktijdige immunosuppressieve therapieën die in verband zijn gebracht met PML. Artsen moeten PML overwegen bij de differentiële diagnose van patiënten met nieuwe of verergerende neurologische, cognitieve of gedragsmatige tekenen of symptomen. Als PML wordt vermoed, moeten diagnostische evaluaties worden uitgevoerd en moet de behandeling worden opgeschort tot PML is uitgesloten. In geval van twijfel moet verwijzing naar een neuroloog worden overwogen, alsmede gepaste diagnostische procedures voor PML, waaronder een MRI-scan (bij

voorkeur met contrast), test van het cerebrospinaal vocht (CSV) op viraal DNA van het JC-virus en herhaling van neurologische evaluaties.

Neutropenie

Tijdens de behandeling optredende neutropenie van graad 3 of 4, waaronder febrile neutropenie, is voorgekomen bij patiënten die werden behandeld met idelalisib. Bij alle patiënten moeten bloedwaarden worden gecontroleerd, ten minste om de 2 weken gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling met idelalisib, en bij patiënten bij wie de ANC minder dan 1.000 per mm³ bedraagt, moet dit ten minste elke week worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

Hepatotoxiciteit

In klinisch onderzoek met idelalisib zijn verhoogde ALAT- en ASAT-waarden van graad 3 en 4 (> 5 x ULN) waargenomen. Er zijn ook gevallen van hepatocellulair letsel, inclusief leverfalen, gemeld. Verhoogde levertransaminasewaarden werden over het algemeen waargenomen in de eerste 12 weken van behandeling, en ze waren omkeerbaar bij onderbreking van de toediening (zie rubriek 4.2). Van de patiënten die idelalisib hervatten met een lagere dosis had 26% een recidief van verhoogde ALAT/ASAT-waarden. De behandeling met Zydelig moet worden onderbroken in het geval van verhoogde ALAT/ASAT-waarden van graad 3 of 4 en de leverfunctie moet worden gecontroleerd. De behandeling kan worden hervat met een lagere dosis wanneer de waarden weer graad 1 of lager zijn (ALAT/ASAT ≤ 3 x ULN).

Bij alle patiënten moeten de waarden voor ALAT, ASAT en totaal bilirubine gedurende de eerste 3 maanden van behandeling elke twee weken worden gecontroleerd, daarna zoals klinisch aangewezen. Als gestegen ALAT- en/of ASAT-waarden van graad 2 of hoger worden waargenomen, moeten de waarden van patiënten voor ALAT, ASAT en totaal bilirubine wekelijks worden gecontroleerd tot de waarden weer graad 1 of lager zijn.

Diarree/colitis

Gevalen van ernstige geneesmiddelgerelateerde colitis kwamen relatief laat (maanden) na aanvang van de behandeling voor, soms met snelle verergering, maar verdwenen binnen een paar weken door onderbreking van de toediening en aanvullende symptomatische behandeling (bijv. anti-inflammatoire middelen, zoals maagsapresistent budesonide).

Er is zeer beperkte ervaring opgedaan met de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekten.

Pneumonitis en organiserende pneumonie

Met idelalisib zijn gevallen van pneumonitis en organiserende pneumonie (sommige met een fatale afloop) gemeld. Bij patiënten die ernstige longklachten vertonen moet idelalisib worden onderbroken en moet de patiënt worden beoordeeld op een etiologie die een verklaring kan bieden. Als er matige of ernstige symptomatische pneumonitis of organiserende pneumonie wordt gediagnosticeerd, moet een gepaste behandeling worden gestart en moet idelalisib definitief worden stopgezet.

Ernstige huidreacties

Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) traden op bij gebruik van idelalisib. Er zijn gevallen van SJS en TEN met fatale afloop gemeld wanneer idelalisib gelijktijdig werd toegediend met andere geneesmiddelen die met deze syndromen in verband worden gebracht. Bij vermoeden van SJS, TEN of DRESS moet idelalisib worden onderbroken en moet de patiënt worden beoordeeld en dienovereenkomstig worden behandeld. Bij een bevestigde diagnose van SJS, TEN of DRESS moet de behandeling met idelalisib permanent worden beëindigd.

CYP3A-inductoren

Blootstelling aan idelalisib kan verminderd zijn bij gelijktijdige toediening met CYP3A-inductoren, zoals rifampicine, fenytoïne, St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) of carbamazepine. Aangezien een daling van de plasmaconcentraties van idelalisib kan resulteren in verminderde werkzaamheid dient

gelijktijdige toediening van Zydelig met matig-sterke of krachtige CYP3A-inductoren te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

CYP3A-substraten

De belangrijkste metaboliet van idelalisib, GS-563117, is een krachtige CYP3A4-remmer. Bijgevolg kan idelalisib een interactie vertonen met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A, wat kan leiden tot verhoogde serumconcentraties van het andere product (zie rubriek 4.5). Wanneer idelalisib gelijktijdig met andere geneesmiddelen wordt toegediend, moet de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het andere product worden geraadpleegd voor de aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers. Gelijktijdige behandeling met idelalisib en CYP3A-substraten met ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen (bijv. alfuzosine, amiodaron, cisapride, pimozide, kinidine, ergotamine, dihydro-ergotamine, quetiapine, lovastatine, simvastatine, sildenafil, midazolam, triazolam) dient te worden vermeden en indien mogelijk moeten alternatieve geneesmiddelen worden gebruikt die minder gevoelig zijn voor de remmende werking van CYP3A4.

Leverfunctiestoornis

Een intensievere controle van bijwerkingen wordt aanbevolen bij patiënten met een leverfunctiestoornis aangezien de blootstelling bij deze patiënten naar verwachting verhoogd is, in het bijzonder bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. In klinisch onderzoek met idelalisib werden geen patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis opgenomen. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Zydelig aan deze patiënten.

Chronische hepatitis

Idelalisib is niet onderzocht bij patiënten met chronische, actieve hepatitis, inclusief virale hepatitis. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Zydelig aan patiënten met actieve hepatitis.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten uitermate effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met idelalisib en gedurende 1 maand na stopzetten van de behandeling (zie rubriek 4.6). Vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken, moeten een barrièremethode als tweede vorm van anticonceptie toevoegen, aangezien het op dit moment niet bekend is of idelalisib de doeltreffendheid van hormonale anticonceptiva kan verminderen.

Hulpstoffen

Zydelig bevat de azokleurstof zonnegeel FCF (E110), die allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Idelalisib wordt voornamelijk gemetaboliseerd via aldehydeoxidase, en in mindere mate via CYP3A en glucuronidatie (UGT1A4). Zijn belangrijkste metaboliet is GS-563117, die farmacologisch niet werkzaam is. Idelalisib en GS-563117 zijn substraten van P-gp en BCRP.

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van idelalisib

CYP3A-inductoren

Een klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties toonde aan dat gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 150 mg idelalisib met rifampicine (een krachtige CYP3A-inductor) resulteerde in een daling van de AUC_{inf} van idelalisib met ~75%. Gelijktijdige toediening van Zydelig met matig-sterke of krachtige CYP3A-inductoren, zoals rifampicine, fenytoïne, St. Janskruid of carbamazepine, dient te worden vermeden, aangezien dit kan resulteren in verminderde werkzaamheid (zie rubriek 4.4).

CYP3A/P-gp-remmers

Een klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties toonde aan dat gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 400 mg idelalisib met 400 mg ketoconazol eenmaal daags (een krachtige CYP3A-, P-gp- en BCRP-remmer) resulteerde in een stijging van de C_{max} van idelalisib met 26% en een stijging van de AUC_{inf} met 79%. Een aanvankelijke dosisaanpassing van idelalisib wordt niet noodzakelijk

geacht bij toediening met CYP3A/P-gp-remmers, maar een intensievere controle van bijwerkingen wordt aanbevolen.

Effect van idelalisib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

CYP3A-substraten

De belangrijkste metaboliet van idelalisib, GS-563117, is een krachtige CYP3A-remmer. Een klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties toonde aan dat gelijktijdige toediening van idelalisib met midazolam (een gevoelig CYP3A-substraat) resulteerde in een stijging van de C_{max} van midazolam met ~140% en een stijging van de AUC_{inf} met ~440% ten gevolge van de remmende werking van GS-563117 op CYP3A. Gelijktijdige toediening van idelalisib met CYP3A-substraten kan hun systemische blootstellingen verhogen en hun therapeutische werking en bijwerkingen verhogen of verlengen. *In vitro* was het remmende effect op CYP3A4 onomkeerbaar; daarom wordt verwacht dat het hervatten van de normale activiteit van het enzym diverse dagen zal duren nadat toediening van idelalisib is stopgezet.

Mogelijke interacties tussen idelalisib en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die CYP3A-substraten zijn, worden weergegeven in tabel 1 (een stijging wordt aangeduid met “↑”). Deze lijst is niet volledig en is uitsluitend bedoeld als leidraad. In het algemeen moet de SPC van het andere product worden geraadpleegd voor de aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.4).

Tabel 1: Interacties tussen idelalisib en andere geneesmiddelen die CYP3A-substraten zijn

Geneesmiddel	Verwacht effect van idelalisib op concentraties geneesmiddel	Klinische aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met idelalisib
ALFA-1-ADRENORECEPTORANTAGONISTEN		
Alfuzosine	↑ serumconcentraties	Idelalisib dient niet gelijktijdig met alfuzosine te worden toegediend.
ANALGETICA		
Fentanyl, alfentanil, methadon, buprenorfine/naloxon	↑ serumconcentraties	Zorgvuldige controle van bijwerkingen (bijv. ademhalingsdepressie, sedatie) wordt aanbevolen.
ANTIARITMICA		
Amiodaron, kinidine	↑ serumconcentraties	Idelalisib dient niet gelijktijdig met amiodaron of kinidine te worden toegediend.
Bepriidil, disopyramide, lidocaïne	↑ serumconcentraties	Klinische controle wordt aanbevolen.
MIDDELEN TEGEN KANKER		
Tyrosinekinaseremmers, zoals dasatinib en nilotinib, ook vincristine en vinblastine	↑ serumconcentraties	Zorgvuldige controle van de verdraagbaarheid van deze middelen tegen kanker wordt aanbevolen.
ANTICOAGULANTIA		
Warfarine	↑ serumconcentraties	Het wordt aanbevolen om de INR (<i>international normalised ratio</i>) te controleren bij gelijktijdige toediening en na stopzetten van de behandeling met idelalisib.
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine	↑ serumconcentraties	De geneesmiddelconcentraties van het anticonvulsivum moeten worden gecontroleerd.

Geneesmiddel	Verwacht effect van idelalisib op concentraties geneesmiddel	Klinische aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met idelalisib
ANTIDEPRESSIVA		
Trazodon	↑ serumconcentraties	Voorzichtige titratie van het antidepressivum en controle van de respons op het antidepressivum worden aanbevolen.
ANTI-JICHTMIDDELEN		
Colchicine	↑ serumconcentraties	Dosisverlagingen van colchicine kunnen nodig zijn. Idelalisib dient niet gelijktijdig met colchicine te worden toegediend aan patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.
ANTIHYPERTENSIVA		
Amlodipine, diltiazem, felodipine, nifedipine, nicardipine	↑ serumconcentraties	Klinische controle van het therapeutische effect en bijwerkingen wordt aanbevolen.
ANTI-INFECTIVA		
Antimycotica		
Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ serumconcentraties	Klinische controle wordt aanbevolen.
Antimycobacteriële middelen		
Rifabutine	↑ serumconcentraties	Verhoogde controle op rifabutinegerelateerde bijwerkingen, waaronder neutropenie en uveïtis, wordt aanbevolen.
HCV-proteaseremmers		
Boceprevir, telaprevir	↑ serumconcentraties	Klinische controle wordt aanbevolen.
Macrolide antibiotica		
Clarithromycine, telitromycine	↑ serumconcentraties	Dosisaanpassing van clarithromycine is niet nodig voor patiënten met een normale nierfunctie of een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring [CrCl] 60-90 ml/min). Klinische controle wordt aanbevolen voor patiënten met CrCl < 90 ml/min. Voor patiënten met CrCl < 60 ml/min moeten alternatieve antibacteriële middelen worden overwogen. Klinische controle wordt aanbevolen voor telitromycine.
ANTIPSYCHOTICA/NEUROLEPTICA		
Quetiapine, pimozide	↑ serumconcentraties	Idelalisib dient niet gelijktijdig met quetiapine of pimozide te worden toegediend. Alternatieve geneesmiddelen, zoals olanzapine, kunnen worden overwogen.

Geneesmiddel	Verwacht effect van idelalisib op concentraties geneesmiddel	Klinische aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met idelalisib
ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN		
Bosentan	↑ serumconcentraties	Voorzichtigheid is geboden en patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord op toxiciteit ten gevolge van bosentan.
ERGOTALKALOÏDEN		
Ergotamine, dihydro-ergotamine	↑ serumconcentraties	Idelalisib dient niet gelijktijdig met ergotamine of dihydro-ergotamine te worden toegediend.
GASTRO-INTESTINALE MOTILITEITSMIDDELEN		
Cisapride	↑ serumconcentraties	Idelalisib dient niet gelijktijdig met cisapride te worden toegediend.
GLUCOCORTICOÏDEN		
Geïnhaleerde/nasale corticosteroiden: Budesonide, fluticason	↑ serumconcentraties	Klinische controle wordt aanbevolen.
Oraal budesonide	↑ serumconcentraties	Klinische controle wordt aanbevolen op toegenomen tekenen/symptomen van effecten van corticosteroiden.
HMG-COA-REDUCTASEREMMERS		
Lovastatine, simvastatine	↑ serumconcentraties	Idelalisib dient niet gelijktijdig met lovastatine of simvastatine te worden toegediend.
Atorvastatine	↑ serumconcentraties	Klinische controle wordt aanbevolen en een lagere startdosis van atorvastatine kan worden overwogen. Als alternatief kan worden overwogen om over te schakelen op pravastatine, rosuvastatine of pitavastatine.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus	↑ serumconcentraties	Therapeutische controle wordt aanbevolen.
GEÏNHALEERDE BÈTA-AGONISTEN		
Salmeterol	↑ serumconcentraties	Gelijktijdige toediening van salmeterol en idelalisib wordt niet aanbevolen. De combinatie kan resulteren in verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen gerelateerd aan salmeterol, waaronder QT-verlenging, hartkloppingen en sinustachycardie.

Geneesmiddel	Verwacht effect van idelalisib op concentraties geneesmiddel	Klinische aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met idelalisib
FOSFODIËSTERASEREMMERS		
Sildenafil	↑ serumconcentraties	Voor pulmonale arteriële hypertensie: Idelalisib dient niet gelijktijdig met sildenafil te worden toegediend.
Tadalafil	↑ serumconcentraties	Voorzichtigheid is geboden, waaronder het overwegen van een dosisverlaging, wanneer tadalafil gelijktijdig met idelalisib wordt toegediend.
Sildenafil, tadalafil	↑ serumconcentraties	Voor erectiele disfunctie: Uiterste voorzichtigheid is geboden en dosisverlaging kan worden overwogen wanneer sildenafil of tadalafil wordt voorgeschreven met idelalisib, met verhoogde controle op bijwerkingen.
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Midazolam (oraal), triazolam	↑ serumconcentraties	Idelalisib dient niet gelijktijdig met midazolam (oraal) of triazolam te worden toegediend.
Buspiron, clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ serumconcentraties	Controle van de concentratie van sedativa/hypnotica wordt aanbevolen en dosisverlaging kan worden overwogen.

CYP2C8-substraten

In vitro had idelalisib zowel een remmend als een inducerend effect op CYP2C8, maar het is niet bekend of dit zich vertaalt in een *in-vivo*-effect op CYP2C8-substraten. Voorzichtigheid is geboden als Zydelig samen wordt gebruikt met geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die substraten zijn van CYP2C8 (paclitaxel).

Substraten van induceerbare enzymen (bijv. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 en UGT)

In vitro had idelalisib een inducerend effect op meerdere enzymen; een risico op verminderde blootstelling aan en daardoor een verminderde werkzaamheid van substraten van induceerbare enzymen, zoals CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 en UGT, kan niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden als Zydelig samen wordt gebruikt met geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die substraten zijn van deze enzymen (warfarine, fenytoïne, S-mefenytoïne).

BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3- en P-gp-substraten

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van idelalisib 150 mg tweemaal daags aan gezonde proefpersonen resulteerde in vergelijkbare blootstellingen voor rosuvastatine (AUC 90% BI: 87; 121) en digoxine (AUC 90% BI: 98; 111), wat doet vermoeden dat idelalisib geen klinisch relevant remmend effect heeft op BCRP, OATP1B1/1B3 of systemisch P-gp. Een risico van remming van P-gp in het maag-darmkanaal, dat zou kunnen resulteren in toegenomen blootstelling aan gevoelige substraten voor P-gp van de darm, zoals dabigatranetexilaat, kan niet worden uitgesloten.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie

Afgaande op bevindingen bij dieren kan idelalisib schadelijk zijn voor de foetus. Vrouwen moeten vermijden zwanger te worden tijdens gebruik van Zydelig en gedurende maximaal 1 maand na beëindiging van de behandeling. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden uitermate effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Zydelig en gedurende 1 maand na stopzetten van de behandeling. Het is op dit moment niet bekend of idelalisib de doeltreffendheid van hormonale anticonceptiva kan verminderen en daarom moeten vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken, een barrièremethode als tweede vorm van anticonceptie toevoegen.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van idelalisib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Zydelig wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of idelalisib en zijn metaboliëten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Zydelig.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van idelalisib op de vruchtbaarheid bij mensen. Dieronderzoek duidt op mogelijke schadelijke effecten van idelalisib op de vruchtbaarheid en foetale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zydelig heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op twee fase 3-onderzoeken (onderzoek 312-0116 en onderzoek 312-0119) en zes fase 1- en fase 2-onderzoeken. Onderzoek 312-0116 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek, waarbij 110 personen met eerder behandelde CLL idelalisib + rituximab kregen. Bovendien gingen 86 personen van dit onderzoek die waren gerandomiseerd naar placebo + rituximab door met idelalisib als enig middel in een vervolgonderzoek (onderzoek 312-0117). Onderzoek 312-0119 was een gerandomiseerd, gecontroleerd, *open-label* onderzoek, waarbij 173 personen met eerder behandelde CLL idelalisib + ofatumumab kregen. In de fase 1- en fase 2-onderzoeken werd de veiligheid van idelalisib beoordeeld bij in totaal 536 personen met hematologische maligniteiten, waaronder 400 personen die idelalisib (in verschillende doses) als enig middel kregen en 136 personen die idelalisib in combinatie met een monoklonaal anti-CD20-antilichaam (rituximab of ofatumumab) kregen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De geneesmiddelbijwerkingen die zijn gemeld tijdens de behandeling met idelalisib alleen of in combinatie met monoklonale anti-CD20-antilichamen (rituximab of ofatumumab), worden weergegeven in tabel 2. De bijwerkingen worden genoemd volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Geneesmiddelbijwerkingen die zijn gemeld in klinisch onderzoek bij personen met hematologische maligniteiten die idelalisib kregen en na het in de handel brengen

Bijwerking	Alle gradaties	Graad ≥ 3
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		
Infecties (waaronder <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia en CMV)*	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>		
Neutropenie	Zeer vaak	Zeer vaak
Lymfocytose**	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		
Pneumonitis	Vaak	Vaak
Organiserende pneumonie****	Soms	Soms
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>		
Diarree/colitis	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		
Verhoogde transaminasen	Zeer vaak	Zeer vaak
Hepatocellulair letsel	Vaak	Vaak
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		
Huiduitslag***	Zeer vaak	Vaak
Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse****	Zelden	Zelden
Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)****	Niet bekend	Niet bekend
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		
Pyrexie	Zeer vaak	Vaak
<i>Onderzoeken</i>		
Verhoogde triglyceriden	Zeer vaak	Vaak

* Bestaat uit opportunistische infecties en bacteriële en virale infecties, zoals pneumonie, bronchitis en sepsis.

** Bij afwezigheid van andere klinische bevindingen dient idelalisib-geïnduceerde lymfocytose niet te worden beschouwd als een progressieve ziekte (zie rubriek 5.1).

*** Omvat de voorkeurstermen gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis, geneesmiddeleneruptie, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, maculaire huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, pruritische huiduitslag, pustuleuze rash, vesiculaire rash, papel, plaque op huid en exfoliatieve huiduitslag.

**** Waargenomen in gegevens die zijn verkregen na het in de handel brengen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties (zie rubriek 4.4)

Vergeleken met de controlegroepen van klinisch onderzoek met idelalisib werden in de idelalisibgroepen hogere frequenties waargenomen van totale infecties, waaronder infecties van graad 3 en 4. Het vaakst werden infecties van het ademhalingsstelsel en septische voorvallen waargenomen. In vele gevallen werd het pathogeen niet vastgesteld; onder de pathogenen die wel werden vastgesteld, bevonden zich echter zowel conventionele als opportunistische pathogenen, waaronder PJP en CMV. Vrijwel alle PJP-infecties, waaronder fatale gevallen, traden op in afwezigheid van PJP-profylaxe. Er zijn gevallen van PJP voorgekomen na stopzetting van de behandeling met idelalisib.

Huiduitslag

Over het algemeen was de huiduitslag licht tot matig-ernstig en leidde bij 2,1% van de personen tot stopzetting van behandeling. In onderzoek 312-0116/0117 en 312-0119 kwam huiduitslag voor (gemeld als gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis, geneesmiddeleneruptie, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, maculaire huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, pruritische huiduitslag, pustuleuze rash, vesiculaire rash, papel en plaque op huid) bij 31,1% van de personen die idelalisib + een monoklonaal anti-CD20-antilichaam (rituximab of ofatumumab) kregen en 8,2% van de personen die alleen een monoklonaal anti-CD20-antilichaam (rituximab of ofatumumab) kregen. Van deze groep had 5,7% van de personen die idelalisib + een monoklonaal anti-CD20-antilichaam (rituximab of ofatumumab) kregen en 1,5% van de personen die alleen een monoklonaal anti-CD20-antilichaam (rituximab of ofatumumab) kregen huiduitslag van graad 3; geen enkele persoon had een bijwerking van graad 4. In ernstige gevallen verdween de huiduitslag over het algemeen met behandeling (bijv. topische en/of orale steroïden, difenhydramine) en onderbreking van de toediening (zie rubriek 5.3, fototoxiciteit).

Ernstige huidreacties (zie rubriek 4.4)

Er traden gevallen van SJS, TEN en DRESS op wanneer idelalisib gelijktijdig werd toegediend met andere geneesmiddelen die met deze syndromen in verband worden gebracht (bendamustine, rituximab, allopurinol, amoxicilline en sulfamethoxazol/trimethoprim). SJS of TEN trad op binnen één maand na gebruik van de geneesmiddelencombinatie en heeft tot fatale afloop geleid.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Als overdosering optreedt, moet de patiënt worden gevolgd op verschijnselen van toxiciteit (zie rubriek 4.8). Behandeling van overdosering met Zydelig bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van vitale functies alsook observatie van de klinische status van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, andere antineoplastische middelen, ATC-code: **L01EM01**

Werkingsmechanisme

Idelalisib remt fosfatidylinositol 3-kinase p110 δ (PI3K δ), dat hyperactief is bij maligniteiten van B-cellen en een belangrijke rol speelt bij meerdere signaaltransductieroutes die proliferatie, overleving, *homing* en retentie van maligne cellen in lymfoïde weefsels en beenmerg aansturen. Idelalisib is een selectieve remmer van de binding van adenosine-5'-trifosfaat (ATP) aan het katalytische domein van PI3K δ , wat leidt tot remming van de fosforylering van fosfatidylinositol, een belangrijke lipide secundaire boodschapper, en preventie van fosforylering van Akt (proteïnekinase B).

Idelalisib induceert apoptose en remt proliferatie bij cellijnen die zijn afgeleid van maligne B-cellen en bij primaire tumorcellen. Door remming van signalering via de chemokinereceptoren CXCR4 en CXCR5, die geïnduceerd wordt door respectievelijk de chemokines CXCL12 en CXCL13, remt idelalisib *homing* en retentie van maligne B-cellen in de micro-omgeving van de tumor, waaronder lymfoïde weefsels en het beenmerg.

In klinische onderzoeken zijn geen mechanistische verklaringen voor de ontwikkeling van resistentie tegen behandeling met idelalisib geïdentificeerd. In huidige onderzoeken naar maligniteiten van B-cellen is geen verder onderzoek naar dit onderwerp gepland.

Farmacodynamische effecten

Elektrocardiografisch

Het effect van idelalisib (150 mg en 400 mg) op het QT/QTc-interval werd geëvalueerd in een placebo- en positief gecontroleerd (400 mg moxifloxacin) *crossover* onderzoek bij 40 gezonde proefpersonen. Bij een dosis die 2,7 maal zo hoog was als de maximaal aanbevolen dosis, leidde idelalisib niet tot een verlenging van het QT/QTc-interval (d.w.z. < 10 ms).

Lymfocytose

Na starten met idelalisib is er een tijdelijke toename van het aantal lymfocyten (d.w.z. een toename met $\geq 50\%$ ten opzichte van baseline en boven het absoluut lymfocytenaantal van 5000/mcl) waargenomen. Deze treedt op bij ongeveer twee derde van de patiënten met CLL die behandeld worden met idelalisib als monotherapie en bij een vierde van de patiënten met CLL die worden behandeld met combinatietherapie met idelalisib. Het ontstaan van geïsoleerde lymfocytose vindt doorgaans plaats in de eerste 2 weken van de therapie met idelalisib en gaat vaak gepaard met een afname van lymfadenopathie. Deze waargenomen lymfocytose is een farmacodynamisch effect en dient bij afwezigheid van andere klinische bevindingen niet te worden beschouwd als een progressieve ziekte.

Klinische werkzaamheid bij chronische lymfatische leukemie

Idelalisib in combinatie met rituximab

Onderzoek 312-0116 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij 220 personen met eerder behandelde CLL die moesten worden behandeld, maar die niet geschikt werden geacht voor cytotoxische chemotherapie. Personen werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar 8 cycli met rituximab (eerste cyclus met 375 mg/m² lichaamsoppervlak [*Body Surface Area, BSA*], daaropvolgende cycli met 500 mg/m² BSA) in combinatie met een orale placebo tweemaal daags of met 150 mg idelalisib tweemaal daags ingenomen totdat progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit optrad.

De mediane leeftijd was 71 jaar (spreiding: 47 tot 92), waarbij 78,2% van de personen ouder was dan 65 jaar; 65,5% was man en 90,0% was blank; 64,1% had een Rai-stadium III of IV en 55,9% had een Binet-stadium C. De meeste personen hadden prognostisch ongunstige cytogenetische factoren: 43,2% had een chromosoom-17p-deletie en/of een mutatie van tumorproteïne 53 (*TP53*-mutatie), en 83,6% had niet-gemuteerde genen voor de variabele regio van de zware keten van immunoglobulinen (*IGHV*). De mediane tijd van diagnose van CLL tot randomisatie was 8,5 jaar. Personen hadden een mediane *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS)-score van 8. Het mediane aantal voorafgaande therapieën was 3,0. Vrijwel alle (95,9%) personen hadden eerder monoklonale anti-CD20-antilichamen gekregen. Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (*progression free survival, PFS*). Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid worden samengevat in tabel 3 en 4. De Kaplan-Meier-curve voor PFS wordt weergegeven in figuur 1.

Vergeleken met rituximab + placebo resulteerde behandeling met idelalisib + rituximab in statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbeteringen van lichamelijk welzijn, sociaal welzijn, functioneel welzijn alsook van de leukemiespecifieke subschalen van de vragenlijsten van *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia* (FACT-LEU), en tot statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbeteringen van angst, depressie en gebruikelijke activiteiten, zoals gemeten met de vragenlijst *EuroQoL Five-Dimensions* (EQ-5D).

Tabel 3: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid van onderzoek 312-0116

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

BI: betrouwbaarheidsinterval; R: rituximab; n: aantal personen met respons; N: aantal personen per groep; NB: niet bereikt. De analyses van PFS, het percentage voor totale respons (*overall response rate, ORR*) en het percentage voor lymfklierrespons (*lymph node response, LNR*) werden gebaseerd op de evaluatie door een onafhankelijke controlecommissie (*independent review committee, IRC*).

* ORR gedefinieerd als het aantal personen dat een complete respons (CR) of partiële respons (PR) bereikte op basis van de responscriteria van het 2013 *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* en Cheson (2012).

** LNR gedefinieerd als het aantal personen dat een daling van $\geq 50\%$ bereikte voor de som van de producten van de grootste loodrechte diameters van referentieleasies. Alleen personen die beoordelingen hadden bij aanvang en ook ≥ 1 evalueerbare beoordeling na aanvang, werden in deze analyse opgenomen.

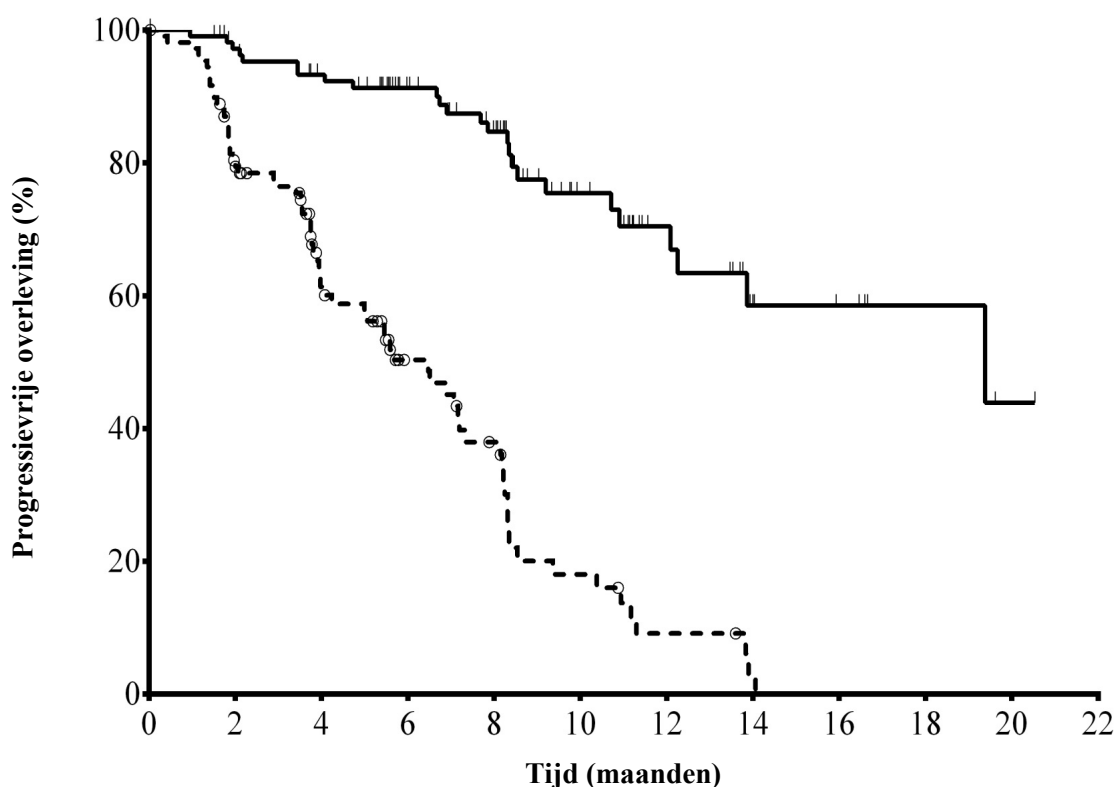
[^] De analyse van de totale overleving (*overall survival, OS*) omvat gegevens van personen die placebo + R kregen in onderzoek 312-0116 en daarna idelalisib kregen in een vervolgonderzoek, gebaseerd op de *'intent to treat'*-analyse.

Tabel 4: Samenvatting van percentages voor PFS en respons in vooraf gespecificeerde subgroepen van onderzoek 312-0116

	Idelalisib + R N = 46	Placebo + R N = 49
17p-deletie/TP53-mutatie	N = 46	N = 49
PFS mediaan (maanden) (95% BI)	NB (12,3; NB)	4,0 (3,7; 5,7)
Hazard ratio (95% BI)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95% BI)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
Niet-gemuteerd IGHV	N = 91	N = 93
PFS mediaan (maanden) (95% BI)	19,4 (13,9; NB)	5,6 (4,0; 7,2)
Hazard ratio (95% BI)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95% BI)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1% (8,5; 24,0)
Leeftijd ≥ 65 jaar	N = 89	N = 83
PFS mediaan (maanden) (95% BI)	19,4 (12,3; NB)	5,7 (4,0; 7,3)
Hazard ratio (95% BI)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95% BI)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

BI: betrouwbaarheidsinterval; R: rituximab; N: aantal personen per groep; NB: niet bereikt

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve voor PFS in onderzoek 312-0116 ('intent to treat'-populatie)



N patiënten met risico (voorvallen)

Idelalisib + R	110 (0)	101 (3)	93 (7)	73 (9)	59 (14)	31 (19)	20 (21)	9 (24)	7 (24)	4 (24)	1 (25)	0 (25)
Placebo + R	110 (0)	84 (21)	48 (38)	29 (46)	20 (53)	9 (63)	4 (67)	1 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)

Doorlopende lijn: idelalisib + R (N = 110), streeplijn: placebo + R (N = 110)

R: rituximab; N: aantal personen per groep

De analyse van PFS werd gebaseerd op de evaluatie door een IRC. Voor personen in de groep met placebo + R omvat de samenvatting gegevens tot en met de eerste toediening van idelalisib in een vervolgonderzoek.

In onderzoek 101-08/99 werden 64 personen opgenomen met niet eerder behandelde CLL, waaronder 5 personen met klein lymfocytair lymfoom (SLL). Personen kregen 150 mg idelalisib tweemaal daags en rituximab 375 mg/m² BSA wekelijks voor 8 doses. De ORR bedroeg 96,9%, met 12 CR's (18,8%) en 50 PR's (78,1%), waaronder 3 CR's en 6 PR's bij personen met een 17p-deletie en/of *TP53*-mutatie en 2 CR's en 34 PR's bij personen met niet-gemuteerd *IGHV*. De mediane duur van respons (DOR) werd niet bereikt.

Idelalisib in combinatie met ofatumumab

Onderzoek 312-0119 was een gerandomiseerd, *open-label*, multicenter fase 3-onderzoek met parallelle groepen bij 261 personen met eerder behandelde CLL die meetbare lymfadenopathie hadden, behandeling nodig hadden en progressie van CLL vertoonden < 24 maanden na de voltooiing van de laatste eerdere behandeling. Personen werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar 150 mg idelalisib tweemaal daags en 12 infusies ofatumumab gedurende 24 weken, of alleen 12 infusies ofatumumab gedurende 24 weken. De eerste infusie ofatumumab werd toegediend met een dosis van 300 mg, waarna de behandeling werd voortgezet met een dosis van ofwel 1.000 mg in de groep met idelalisib + ofatumumab of een dosis van 2.000 mg in de groep met alleen ofatumumab, wekelijks voor 7 doses, en daarna elke 4 weken voor 4 doses. Idelalisib werd ingenomen totdat progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit optrad.

De mediane leeftijd was 68 jaar (spreiding: 61 tot 74), waarbij 64,0% van de personen ouder was dan 65 jaar; 71,3% was man en 84,3% was blank; 63,6% had een Rai-stadium III of IV en 58,2% had een Binet-stadium C. De meeste personen hadden prognostisch ongunstige cytogenetische factoren: 39,5% had een chromosoom-17p-deletie en/of een *TP53*-mutatie, en 78,5% had niet-gemuteerde genen voor

IGHV. De mediane tijd na de diagnose was 7,7 jaar. Personen hadden een mediane CIRS-score van 4. Het mediane aantal voorafgaande therapieën was 3,0. Het primaire eindpunt was PFS. Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid worden samengevat in tabel 5 en 6. De Kaplan-Meier-curve voor PFS wordt weergegeven in figuur 2.

Tabel 5: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid van onderzoek 312-0119

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

BI: betrouwbaarheidsinterval; O: ofatumumab; n: aantal personen met respons; N: aantal personen per groep; NB: niet bereikt. De analyses van PFS, het percentage voor totale respons (*overall response rate*, ORR) en het percentage voor lymfklierrespons (*lymph node response*, LNR) werden gebaseerd op de evaluatie door een onafhankelijke controlecommissie (*independent review committee*, IRC).

* ORR gedefinieerd als het aantal personen dat een complete respons (CR) of partiële respons (PR) bereikte en de respons handhaafde gedurende ten minste 8 weken.

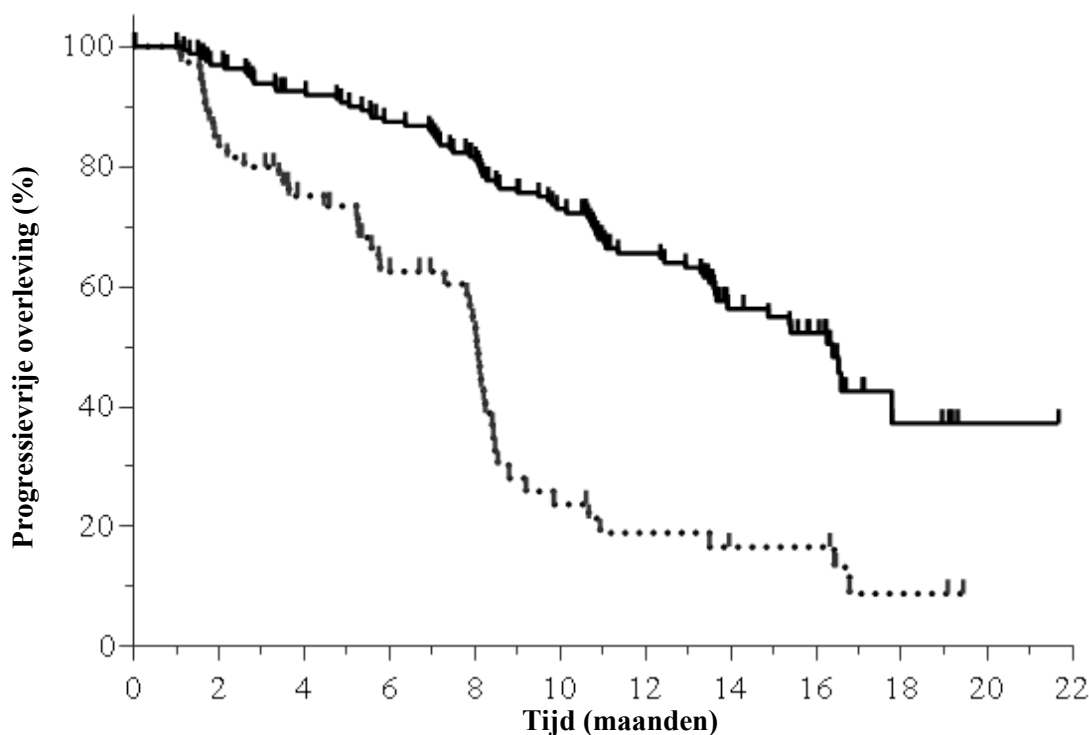
** LNR gedefinieerd als het aantal personen dat een daling van $\geq 50\%$ bereikte voor de som van de producten van de grootste loodrechte diameters van referentieleasies. Alleen personen die beoordelingen hadden bij aanvang en ook ≥ 1 evalueerbare beoordelingen na aanvang, werden in deze analyse opgenomen.

Tabel 6: Samenvatting van percentages voor PFS en respons in vooraf gespecificeerde subgroepen van onderzoek 312-0119

	Idelalisib + O N = 70	Ofatumumab N = 33
17p-deletie/TP53-mutatie		
PFS mediaan (maanden) (95% BI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Hazard ratio (95% BI)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95% BI)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
Niet-gemuteerd IGHV	N = 137	N = 68
PFS mediaan (maanden) (95% BI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Hazard ratio (95% BI)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95% BI)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
Leeftijd ≥ 65 jaar	N = 107	N = 60
PFS mediaan (maanden) (95% BI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Hazard ratio (95% BI)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95% BI)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

BI: betrouwbaarheidsinterval; O: ofatumumab; N: aantal personen per groep

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve voor PFS in onderzoek 312-0119 ('intent to treat'-populatie)



N patiënten met risico (voorvallen)

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)

Doorlopende lijn: idelalisib + O (N = 174), streeplijn: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: aantal personen per groep

Klinische werkzaamheid bij folliculair lymfoom

De veiligheid en werkzaamheid van idelalisib zijn beoordeeld in een multicenter, klinisch onderzoek met één groep (onderzoek 101-09) dat werd uitgevoerd bij 125 personen met indolent B-cel-non-hodgkinlymfoom (iNHL, waaronder: FL, n = 72; SLL, n = 28; lymfoplasmacytair lymfoom/macroglobulinemie van Waldenström [LPL/WM], n = 10; en marginale zone lymfoom [MZL], n = 15). Alle personen waren refractair voor rituximab en 124 van de 125 personen waren refractair voor ten minste één alkylenderend middel. Honderdentwaalf (89,6%) personen waren refractair voor hun laatste regime vóór opname in het onderzoek.

Van de 125 personen die in het onderzoek werden opgenomen, was 80 (64%) man; de mediane leeftijd was 64 jaar (spreiding: 33 tot 87) en 110 (89%) waren blank. Personen kregen 150 mg idelalisib tweemaal daags oraal toegediend totdat bewijs van progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit optrad.

Het primaire eindpunt was de ORR gedefinieerd als het aantal personen dat een CR of PR bereikte (gebaseerd op de *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [Cheson]), en voor personen met macroglobulinemie van Waldenström een kleine respons (*minor response, MR*) (gebaseerd op de *Response Assessment for Waldenström macroglobulinaemia* [Owen]). DOR was een secundair eindpunt en werd gedefinieerd als de tijd vanaf de eerst gedocumenteerde respons (CR, PR of MR) tot de eerste documentatie van progressie van de ziekte of overlijden door elke oorzaak. Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid worden samengevat in tabel 7.

Tabel 7: Samenvatting van de werkzaamheid in onderzoek 101-09 (beoordeling door IRC)

Kenmerk	Algemene iNHL-cohort (N=125) n (%)	FL-subgroep (N=72) n (%)
ORR*	72 (57,6%)	40 (55,6%)
95% BI	48,4 – 66,4	43,4 – 67,3
Responscategorie*†		
CR	13 (10,4%)	12 (16,7%)
PR	58 (46,4%)	28 (38,9%)
DOR (maanden) mediaan (95% BI)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
PFS (maanden) mediaan (95% BI)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
OS (maanden) mediaan (95% BI)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NB)

BI: betrouwbaarheidsinterval; n: aantal personen met respons

NB: niet bereikt

* Respons zoals bepaald door een onafhankelijke controlecommissie (*Independent Review Committee, IRC*), waarbij ORR = complete respons (CR) + partiële respons (PR) + kleine respons (*minor respons, MR*) bij proefpersonen met WM.

† In de algemene iNHL-cohort had 1 proefpersoon (0,6%) met WM, de beste algemene respons van MR.

Voor alle personen bedroeg de mediane DOR 12,5 maanden (12,5 maanden voor SLL-personeel, en 11,8 maanden voor FL-personeel, 20,4 maanden voor LPL/WM- personeel en 18,4 maanden voor MZL-personeel). Van de 122 personen met meetbare lymfeklieren zowel bij aanvang als na aanvang bereikten 71 personen (58,2%) een daling van $\geq 50\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde voor de som van de producten van de diameters (*sum of the products of the diameters, SPD*) van referentielasies. Van de 53 personen die geen respons vertoonden, hadden 41 (32,8%) een stabiele ziekte, hadden 10 (8,0%) een progressieve ziekte en konden 2 (1,6%) niet worden geëvalueerd. De mediane OS inclusief follow-up op lange termijn voor alle 125 personen bedroeg 48,6 maanden. De mediane OS inclusief follow-up op lange termijn voor alle FL-personeel bedroeg 61,2 maanden.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met idelalisib in alle subgroepen van pediatrie patiënten bij de behandeling van neoplasmata van rijpe B-cellen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van een enkele dosis van idelalisib werden piekplasmaconcentraties waargenomen 2 tot 4 uur na toediening van de dosis met voedsel en na 0,5 tot 1,5 uur bij toediening in nuchtere toestand.

Na tweemaaldaagse toediening van 150 mg idelalisib bedroegen de gemiddelde waarden (bereik) voor C_{max} en AUC bij *steady-state* respectievelijk 1.953 (272; 3.905) ng/ml en 10.439 (2.349; 29.315) ng•h/ml voor idelalisib en 4.039 (669; 10.897) ng/ml en 39.744 (6.002; 119.770) ng•h/ml voor GS-563117. Blootstellingen aan idelalisib in plasma (C_{max} en AUC) zijn ongeveer dosisproportioneel tussen 50 mg en 100 mg en minder dan dosisevenredig boven 100 mg.

Effecten van voedsel

Ten opzichte van toediening in nuchtere toestand leidde toediening van een eerdere capsuleformulering van idelalisib met een vetrijke maaltijd niet tot een wijziging van de C_{max} en tot een stijging met 36% voor de gemiddelde AUC_{inf} . Idelalisib kan worden toegediend zonder rekening te houden met voedsel.

Distributie

Idelalisib is voor 93% tot 94% gebonden aan humane plasma-eiwitten bij concentraties die klinisch worden waargenomen. De gemiddelde concentratieverhouding van bloed tot plasma bedroeg ongeveer 0,5. Het schijnbare distributievolume voor idelalisib (gemiddelde) bedroeg ongeveer 96 l.

Biotransformatie

Idelalisib wordt voornamelijk gemetaboliseerd via aldehydeoxidase, en in mindere mate via CYP3A en UGT1A4. De belangrijkste en enige circulerende metabooliet, GS-563117, is niet werkzaam tegen PI3K δ .

Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van idelalisib bedroeg 8,2 (bereik: 1,9; 37,2) uur en de schijnbare klaring van idelalisib bedroeg 14,9 (bereik: 5,1; 63,8) l/uur na orale toediening van tweemaal daags 150 mg idelalisib. Na een enkele orale dosis van 150 mg [14 C]-gelabeld idelalisib werd ongeveer 78% en 15% uitgescheiden in respectievelijk feces en urine. Onveranderd idelalisib is verantwoordelijk voor 23% van de totale radioactiviteit teruggevonden in urine gedurende 48 uur en voor 12% van de totale radioactiviteit teruggevonden in feces gedurende 144 uur.

In-vitro-interactiegegevens

In-vitro-gegevens duiden erop dat idelalisib geen remmende werking heeft op de metaboliserende enzymen CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A of UGT1A1, noch op de transporters OAT1, OAT3 of OCT2.

GS-563117 heeft geen remmende werking op de metaboliserende enzymen CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of UGT1A1, noch op de transporters P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 of OCT2.

Specifieke populaties

Geslacht en ras

Farmacokinetische analyses van de populatie duiden erop dat geslacht en ras geen klinisch relevant effect hadden op de blootstellingen aan idelalisib of GS-563117.

Ouderen

Farmacokinetische analyses van de populatie duiden erop dat leeftijd geen klinisch relevant effect had op de blootstellingen aan idelalisib of GS-563117, met inbegrip van oudere personen (in de leeftijd van 65 jaar en ouder), vergeleken met jongere personen.

Nierfunctiestoornis

Een onderzoek naar de farmacokinetiek en veiligheid van idelalisib werd uitgevoerd bij gezonde proefpersonen en personen met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte CrCl 15 tot 29 ml/min). In vergelijking met gezonde proefpersonen werden na toediening van een enkele dosis van 150 mg bij personen met een ernstige nierfunctiestoornis geen klinisch relevante veranderingen waargenomen in blootstellingen aan idelalisib of GS-563117.

Leverfunctiestoornis

Een onderzoek naar de farmacokinetiek en veiligheid van idelalisib werd uitgevoerd bij gezonde proefpersonen en personen met een matig-ernstige (Child-Pugh klasse B) of ernstige (Child-Pugh klasse C) leverfunctiestoornis. In vergelijking met gematchte controles was de AUC van idelalisib (totaal, d.w.z. gebonden plus ongebonden) na toediening van een enkele dosis van 150 mg ~60% hoger bij een matig-ernstige en ernstige leverfunctiestoornis. Na rekening te hebben gehouden met verschillen in eiwitbinding was de AUC van idelalisib (ongebonden) ~80% (1,8 maal) hoger bij een matig-ernstige en ~152% (2,5 maal) hoger bij een ernstige stoornis in vergelijking met gematchte controles.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van idelalisib bij pediatrische patiënten is niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Idelalisib induceerde lymfoïde depletie in milt, thymus, lymfeklieren en darmgeassocieerd lymfoïd weefsel. Over het algemeen werden B-lymfocytafhankelijke gebieden meer getroffen dan T-lymfocytafhankelijke gebieden. Bij ratten heeft idelalisib een potentieel remmend effect op T-cel-afhankelijke antilichaamresponsen. Idelalisib had echter geen remmende werking op de normale gastheerrespons op *Staphylococcus aureus* en leidde niet tot een versterkt myelosuppressief effect van cyclofosfamide. Idelalisib wordt niet geacht een brede immunosuppressieve werking te hebben.

Idelalisib induceerde inflammatoire veranderingen bij zowel ratten als honden. In onderzoek gedurende maximaal 4 weken bij ratten en honden werd levernecrose waargenomen bij blootstelling die respectievelijk 7 en 5 maal zo hoog was als de humane blootstelling gebaseerd op AUC. Verhoogde transaminasewaarden in serum waren gecorreleerd met levernecrose bij honden, maar werden niet waargenomen bij ratten. In onderzoek bij ratten en honden dat 13 weken of langer duurde, werden geen leverfunctiestoornis of chronische verhoogde transaminasewaarden waargenomen.

Genotoxiciteit

Idelalisib induceerde geen mutaties in de microbiële mutagenese (Ames) assay, was niet clastogeen in de *in-vitro*-chromosoomaberratieassay met lymfocyten uit humaan perifeer bloed en was niet genotoxisch in het *in-vivo*-micronucleusonderzoek bij ratten.

Carcinogeniciteit

Het carcinogeniciteitspotentieel van idelalisib werd geëvalueerd in een 26 weken durend transgeen RasH2-onderzoek met muizen en een 2 jaar durend onderzoek met ratten. Idelalisib was niet carcinogeen bij blootstelling tot 1,4/7,9-voudig (mannetjes/vrouwtjes) bij muizen, vergeleken met de blootstelling bij patiënten met hematologische maligniteiten die tweemaal daags de aanbevolen dosering van 150 mg kregen toegediend. Een dosisgerelateerde toename van pancreaseilandjestumoren werd waargenomen met een lage incidentie bij mannetjesratten bij blootstelling tot 0,4-voudig vergeleken met de humane blootstelling in de aanbevolen dosering; een vergelijkbare bevinding werd niet waargenomen bij vrouwtjesratten bij een 0,62-voudige blootstellingsmarge.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

In een onderzoek naar embryofoetale ontwikkeling bij ratten werden toegenomen miskramen na innesteling, misvormingen (afwezigheid van caudale wervels en in sommige gevallen ook van sacrale wervels), afwijkingen in skeletontwikkeling en lager lichaamsgewicht van de foetus waargenomen. Misvormingen werden waargenomen bij blootstellingen vanaf 12 maal zo hoog als de humane blootstelling gebaseerd op AUC. Effecten op embryofoetale ontwikkeling werden niet onderzocht bij een tweede diersoort.

Degeneratie van de tubuli seminiferi in de testes werd waargenomen in 2 tot 13 weken durend onderzoek met herhaalde dosering bij honden en ratten, maar niet in onderzoek dat 26 weken en langer duurde. In een vruchtbaarheidsonderzoek bij mannetjesratten werd een afname van het gewicht van epididymides en van testes waargenomen, maar er werden geen bijwerkingen met betrekking tot parings- of vruchtbaarheidsparameters en geen degeneratie of verlies van spermatogenese waargenomen. De vruchtbaarheid van vrouwtjesratten werd niet beïnvloed.

Fototoxiciteit

Evaluatie van de potentiële fototoxiciteit in de fibroblastcellijn BALB/c 3T3 bij embryo's van muizen was twijfelachtig voor idelalisib ten gevolge van cytotoxiciteit in de *in-vitro*-test. De belangrijkste metabooliet, GS-563117, kan fototoxiciteit versterken wanneer cellen gelijktijdig worden blootgesteld aan UVA-licht. Potentieel bestaat er een risico dat idelalisib, via zijn belangrijkste metabooliet, GS-563117, lichtgevoeligheid kan veroorzaken bij behandelde patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellose-natrium
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553B)
Zonnegeel FCF (E110)

6.2 Gevallen van onvereenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE), voorzien van een kindveilige sluiting van polypropyleen, die 60 filmomhulde tabletten en polyester vulmateriaal bevat.

Elke doos bevat 1 fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/938/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2014

Datum van laatste verlenging: 30 april 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zydelig 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg idelalisib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Roze, ovale, filmomhulde tablet met een afmeting van 10,0 mm x 6,8 mm, met aan de ene kant “GSI” en aan de andere kant “150” gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zydelig is geïndiceerd in combinatie met rituximab voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL):

- die ten minste één eerdere behandeling hebben gekregen (zie rubriek 4.4), of
- als eerstelijnsbehandeling bij aanwezigheid van 17p-deletie of *TP53*-mutatie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor andere therapieën (zie rubriek 4.4).

Zydelig is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met folliculair lymfoom (FL) dat refractair is voor twee eerdere therapieën (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Zydelig moet worden uitgevoerd door een arts die ervaren is in het gebruik van therapieën tegen kanker.

Dosering

De aanbevolen dosering is 150 mg idelalisib tweemaal daags. De behandeling moet worden voortgezet totdat progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Wanneer de patiënt een dosis Zydelig heeft overgeslagen en dit binnen 6 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt de overgeslagen dosis zo snel mogelijk innemen en doorgaan met het normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis heeft overgeslagen en dit later dan 6 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Aanpassing van de dosis

Verhoogde levertransaminasewaarden

De behandeling met Zydelig moet worden onderbroken in het geval van een verhoogde aminotransferasewaarde van graad 3 of 4 (alanineaminotransferase [ALAT]/aspartaataminotransferase [ASAT] > 5 x ULN [*upper limit of normal*, bovengrens van het normale bereik]). Zodra de waarden zijn gedaald tot graad 1 of lager (ALAT/ASAT ≤ 3 x ULN), kan de behandeling worden hervat met een dosering van tweemaal daags 100 mg.

Als het voorval niet opnieuw optreedt, kan de dosis naar het oordeel van de arts weer worden verhoogd tot tweemaal daags 150 mg.

Als het voorval opnieuw optreedt, moet de behandeling met Zydelig worden onderbroken tot de waarden gedaald zijn tot graad 1 of lager. Daarna kan naar het oordeel van de arts worden overwogen de behandeling opnieuw te beginnen met tweemaal daags 100 mg (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Diarree/colitis

De behandeling met Zydelig moet worden onderbroken in het geval van diarree/colitis van graad 3 of 4. Zodra de diarree/colitis is afgenomen tot graad 1 of lager, kan de behandeling worden hervat met een dosering van tweemaal daags 100 mg. Als de diarree/colitis niet opnieuw optreedt, kan de dosis naar het oordeel van de behandelende arts weer worden verhoogd tot tweemaal daags 150 mg (zie rubriek 4.8).

Pneumonitis

De behandeling met Zydelig moet worden onderbroken in het geval van vermoeden van pneumonitis. Wanneer de pneumonitis verdwenen is en indien herbehandeling aangewezen is, kan worden overwogen om de behandeling te hervatten met een dosering van tweemaal daags 100 mg. De behandeling met Zydelig moet definitief worden stopgezet als er matige of ernstige symptomatische pneumonitis of organiserende pneumonie optreedt (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Huiduitslag

De behandeling met Zydelig moet worden onderbroken in het geval van huiduitslag van graad 3 of 4. Zodra de huiduitslag is afgenomen tot graad 1 of lager, kan de behandeling worden hervat met een dosering van tweemaal daags 100 mg. Als de huiduitslag niet opnieuw optreedt, kan de dosis naar het oordeel van de behandelende arts weer worden verhoogd tot tweemaal daags 150 mg (zie rubriek 4.8).

Neutropenie

De behandeling met Zydelig dient te worden onderbroken bij patiënten zolang de absolute neutrofielentelling (ANC) minder dan 500 per mm^3 bedraagt. ANC moet ten minste elke week worden gecontroleerd tot dat $\text{ANC} \geq 500$ per mm^3 bedraagt; de behandeling kan dan worden hervat met een dosering van tweemaal daags 100 mg (zie rubriek 4.4).

ANC 1.000 tot < 1.500/mm^3	ANC 500 tot < 1.000/mm^3	ANC < 500/mm^3
Dosering van Zydelig handhaven.	Dosering van Zydelig handhaven. ANC minstens wekelijks controleren.	Dosering van Zydelig onderbreken. ANC minstens wekelijks controleren tot dat $\text{ANC} \geq 500/\text{mm}^3$; daarna mag dosering van Zydelig worden hervat met 100 mg tweemaal daags.

Specifieke populaties

Ouderen

Bij oudere patiënten (in de leeftijd van ≥ 65 jaar) is geen specifieke dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte, matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij start van de behandeling met Zydelig bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk, maar een intensievere controle van bijwerkingen wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om dosisaanbevelingen te doen voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van Zydelig aan deze patiënten en wordt een intensievere controle van bijwerkingen aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Zydelig bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Zydelig is voor oraal gebruik. Patiënten moeten erop gewezen worden de tablet in zijn geheel door te slikken. De filmomhulde tablet mag niet worden gekauwd of fijngemaakt. De filmomhulde tablet kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties

Behandeling met Zydelig mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met enig bewijs van een nog aanwezige, systemische bacteriële infectie, schimmelinfectie of virale infectie.

Ernstige en fatale infecties zijn voorgekomen met idelalisib, waaronder opportunistische infecties zoals *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) en cytomegalovirus (CMV). Daarom moet gedurende de gehele behandeling met idelalisib en gedurende een periode van 2 tot 6 maanden na stopzetting van de behandeling bij alle patiënten profylaxe voor PJP worden toegediend. De duur van de profylaxe na de behandeling moet worden gebaseerd op het klinische oordeel en daarbij kan rekening worden gehouden met de risicofactoren van een patiënt, zoals gelijktijdige behandeling met corticosteroiden en langdurige neutropenie (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten gedurende de gehele behandeling worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen met betrekking tot het ademhalingsstelsel. Patiënten moeten het advies krijgen dat ze nieuwe symptomen met betrekking tot het ademhalingsstelsel onmiddellijk moeten melden.

Een regelmatige klinische- en laboratoriumcontrole op infectie met CMV wordt aanbevolen bij patiënten met positieve CMV-serologie aan het begin van de behandeling met idelalisib of met ander bewijs voor een voorgeschiedenis van CMV-infectie. Patiënten met CMV-viremie zonder bijkomende klinische tekenen van CMV-infectie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Voor patiënten met bewijs voor CMV-viremie en klinische tekenen van CMV-infectie moet onderbreking van de behandeling met idelalisib in overweging worden genomen totdat de infectie voorbij is. Indien geoordeeld wordt dat de voordelen van het hervatten van de behandeling met idelalisib zwaarder wegen dan de risico's, moet worden overwogen om preventieve CMV-therapie toe te dienen.

Er zijn gevallen van progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) gemeld na gebruik van idelalisib in de context van eerdere of gelijktijdige immunosuppressieve therapieën die in verband zijn gebracht met PML. Artsen moeten PML overwegen bij de differentiële diagnose van patiënten met nieuwe of verergerende neurologische, cognitieve of gedragsmatige tekenen of symptomen. Als PML wordt vermoed, moeten diagnostische evaluaties worden uitgevoerd en moet de behandeling worden opgeschort tot PML is uitgesloten. In geval van twijfel moet verwijzing naar een neuroloog worden overwogen, alsmede gepaste diagnostische procedures voor PML, waaronder een MRI-scan (bij

voorkeur met contrast), test van het cerebrospinaal vocht (CSV) op viraal DNA van het JC-virus en herhaling van neurologische evaluaties.

Neutropenie

Tijdens de behandeling optredende neutropenie van graad 3 of 4, waaronder febrile neutropenie, is voorgekomen bij patiënten die werden behandeld met idelalisib. Bij alle patiënten moeten bloedwaarden worden gecontroleerd, ten minste om de 2 weken gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling met idelalisib, en bij patiënten bij wie de ANC minder dan 1.000 per mm³ bedraagt, moet dit ten minste elke week worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

Hepatotoxiciteit

In klinisch onderzoek met idelalisib zijn verhoogde ALAT- en ASAT-waarden van graad 3 en 4 (> 5 x ULN) waargenomen. Er zijn ook gevallen van hepatocellulair letsel, inclusief leverfalen, gemeld. Verhoogde levertransaminasewaarden werden over het algemeen waargenomen in de eerste 12 weken van behandeling, en ze waren omkeerbaar bij onderbreking van de toediening (zie rubriek 4.2). Van de patiënten die idelalisib hervatten met een lagere dosis had 26% een recidief van verhoogde ALAT/ASAT-waarden. De behandeling met Zydelig moet worden onderbroken in het geval van verhoogde ALAT/ASAT-waarden van graad 3 of 4 en de leverfunctie moet worden gecontroleerd. De behandeling kan worden hervat met een lagere dosis wanneer de waarden weer graad 1 of lager zijn (ALAT/ASAT ≤ 3 x ULN).

Bij alle patiënten moeten de waarden voor ALAT, ASAT en totaal bilirubine gedurende de eerste 3 maanden van behandeling elke twee weken worden gecontroleerd, daarna zoals klinisch aangewezen. Als gestegen ALAT- en/of ASAT-waarden van graad 2 of hoger worden waargenomen, moeten de waarden van patiënten voor ALAT, ASAT en totaal bilirubine wekelijks worden gecontroleerd tot de waarden weer graad 1 of lager zijn.

Diarree/colitis

Gevalen van ernstige geneesmiddelgerelateerde colitis kwamen relatief laat (maanden) na aanvang van de behandeling voor, soms met snelle verergering, maar verdwenen binnen een paar weken door onderbreking van de toediening en aanvullende symptomatische behandeling (bijv. anti-inflammatoire middelen, zoals maagsapresistent budesonide).

Er is zeer beperkte ervaring opgedaan met de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekten.

Pneumonitis en organiserende pneumonie

Met idelalisib zijn gevallen van pneumonitis en organiserende pneumonie (sommige met een fatale afloop) gemeld. Bij patiënten die ernstige longklachten vertonen moet idelalisib worden onderbroken en moet de patiënt worden beoordeeld op een etiologie die een verklaring kan bieden. Als er matige of ernstige symptomatische pneumonitis of organiserende pneumonie wordt gediagnosticeerd, moet een gepaste behandeling worden gestart en moet idelalisib definitief worden stopgezet.

Ernstige huidreacties

Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) traden op bij gebruik van idelalisib. Er zijn gevallen van SJS en TEN met fatale afloop gemeld wanneer idelalisib gelijktijdig werd toegediend met andere geneesmiddelen die met deze syndromen in verband worden gebracht. Bij vermoeden van SJS, TEN of DRESS moet idelalisib worden onderbroken en moet de patiënt worden beoordeeld en dienovereenkomstig worden behandeld. Bij een bevestigde diagnose van SJS, TEN of DRESS moet de behandeling met idelalisib permanent worden beëindigd.

CYP3A-inductoren

Blootstelling aan idelalisib kan verminderd zijn bij gelijktijdige toediening met CYP3A-inductoren, zoals rifampicine, fenytoïne, St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) of carbamazepine. Aangezien een daling van de plasmaconcentraties van idelalisib kan resulteren in verminderde werkzaamheid dient

gelijktijdige toediening van Zydelig met matig-sterke of krachtige CYP3A-inductoren te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

CYP3A-substraten

De belangrijkste metaboliet van idelalisib, GS-563117, is een krachtige CYP3A4-remmer. Bijgevolg kan idelalisib een interactie vertonen met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A, wat kan leiden tot verhoogde serumconcentraties van het andere product (zie rubriek 4.5). Wanneer idelalisib gelijktijdig met andere geneesmiddelen wordt toegediend, moet de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het andere product worden geraadpleegd voor de aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers. Gelijktijdige behandeling met idelalisib en CYP3A-substraten met ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen (bijv. alfuzosine, amiodaron, cisapride, pimozide, kinidine, ergotamine, dihydro-ergotamine, quetiapine, lovastatine, simvastatine, sildenafil, midazolam, triazolam) dient te worden vermeden en indien mogelijk moeten alternatieve geneesmiddelen worden gebruikt die minder gevoelig zijn voor de remmende werking van CYP3A4.

Leverfunctiestoornis

Een intensievere controle van bijwerkingen wordt aanbevolen bij patiënten met een leverfunctiestoornis aangezien de blootstelling bij deze patiënten naar verwachting verhoogd is, in het bijzonder bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. In klinisch onderzoek met idelalisib werden geen patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis opgenomen. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Zydelig aan deze patiënten.

Chronische hepatitis

Idelalisib is niet onderzocht bij patiënten met chronische, actieve hepatitis, inclusief virale hepatitis. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Zydelig aan patiënten met actieve hepatitis.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten uitermate effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met idelalisib en gedurende 1 maand na stopzetten van de behandeling (zie rubriek 4.6). Vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken, moeten een barrièremethode als tweede vorm van anticonceptie toevoegen, aangezien het op dit moment niet bekend is of idelalisib de doeltreffendheid van hormonale anticonceptiva kan verminderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Idelalisib wordt voornamelijk gemetaboliseerd via aldehydeoxidase, en in mindere mate via CYP3A en glucuronidatie (UGT1A4). Zijn belangrijkste metaboliet is GS-563117, die farmacologisch niet werkzaam is. Idelalisib en GS-563117 zijn substraten van P-gp en BCRP.

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van idelalisib

CYP3A-inductoren

Een klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties toonde aan dat gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 150 mg idelalisib met rifampicine (een krachtige CYP3A-inductor) resulteerde in een daling van de AUC_{inf} van idelalisib met ~75%. Gelijktijdige toediening van Zydelig met matig-sterke of krachtige CYP3A-inductoren, zoals rifampicine, fenytoïne, St. Janskruid of carbamazepine, dient te worden vermeden, aangezien dit kan resulteren in verminderde werkzaamheid (zie rubriek 4.4).

CYP3A/P-gp-remmers

Een klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties toonde aan dat gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 400 mg idelalisib met 400 mg ketoconazol eenmaal daags (een krachtige CYP3A-, P-gp- en BCRP-remmer) resulteerde in een stijging van de C_{max} van idelalisib met 26% en een stijging van de AUC_{inf} met 79%. Een aanvankelijke dosisaanpassing van idelalisib wordt niet noodzakelijk geacht bij toediening met CYP3A/P-gp-remmers, maar een intensievere controle van bijwerkingen wordt aanbevolen.

Effect van idelalisib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

CYP3A-substraten

De belangrijkste metabooliet van idelalisib, GS-563117, is een krachtige CYP3A-remmer. Een klinisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties toonde aan dat gelijktijdige toediening van idelalisib met midazolam (een gevoelig CYP3A-substraat) resulteerde in een stijging van de C_{max} van midazolam met ~140% en een stijging van de AUC_{inf} met ~440% ten gevolge van de remmende werking van GS-563117 op CYP3A. Gelijktijdige toediening van idelalisib met CYP3A-substraten kan hun systemische blootstellingen verhogen en hun therapeutische werking en bijwerkingen verhogen of verlengen. *In vitro* was het remmende effect op CYP3A4 onomkeerbaar; daarom wordt verwacht dat het hervatten van de normale activiteit van het enzym diverse dagen zal duren nadat toediening van idelalisib is stopgezet.

Mogelijke interacties tussen idelalisib en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die CYP3A-substraten zijn, worden weergegeven in tabel 1 (een stijging wordt aangeduid met “↑”). Deze lijst is niet volledig en is uitsluitend bedoeld als leidraad. In het algemeen moet de SPC van het andere product worden geraadpleegd voor de aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.4).

Tabel 1: Interacties tussen idelalisib en andere geneesmiddelen die CYP3A-substraten zijn

Geneesmiddel	Verwacht effect van idelalisib op concentraties geneesmiddel	Klinische aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met idelalisib
ALFA-1-ADRENORECEPTORANTAGONISTEN		
Alfuzosine	↑ serumconcentraties	Idelalisib dient niet gelijktijdig met alfuzosine te worden toegediend.
ANALGETICA		
Fentanyl, alfentanil, methadon, buprenorfine/naloxon	↑ serumconcentraties	Zorgvuldige controle van bijwerkingen (bijv. ademhalingsdepressie, sedatie) wordt aanbevolen.
ANTIARITMICA		
Amiodaron, kinidine	↑ serumconcentraties	Idelalisib dient niet gelijktijdig met amiodaron of kinidine te worden toegediend.
Bepriidil, disopyramide, lidocaïne	↑ serumconcentraties	Klinische controle wordt aanbevolen.
MIDDELEN TEGEN KANKER		
Tyrosinekinaseremmers, zoals dasatinib en nilotinib, ook vincristine en vinblastine	↑ serumconcentraties	Zorgvuldige controle van de verdraagbaarheid van deze middelen tegen kanker wordt aanbevolen.
ANTICOAGULANTIA		
Warfarine	↑ serumconcentraties	Het wordt aanbevolen om de INR (<i>international normalised ratio</i>) te controleren bij gelijktijdige toediening en na stopzetten van de behandeling met idelalisib.
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine	↑ serumconcentraties	De geneesmiddelconcentraties van het anticonvulsivum moeten worden gecontroleerd.

Geneesmiddel	Verwacht effect van idelalisib op concentraties geneesmiddel	Klinische aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met idelalisib
ANTIDEPRESSIVA		
Trazodon	↑ serumconcentraties	Voorzichtige titratie van het antidepressivum en controle van de respons op het antidepressivum worden aanbevolen.
ANTI-JICHTMIDDELEN		
Colchicine	↑ serumconcentraties	Dosisverlagingen van colchicine kunnen nodig zijn. Idelalisib dient niet gelijktijdig met colchicine te worden toegediend aan patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.
ANTIHYPERTENSIVA		
Amlodipine, diltiazem, felodipine, nifedipine, nicardipine	↑ serumconcentraties	Klinische controle van het therapeutische effect en bijwerkingen wordt aanbevolen.
ANTI-INFECTIVA		
Antimycotica		
Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ serumconcentraties	Klinische controle wordt aanbevolen.
Antimycobacteriële middelen		
Rifabutine	↑ serumconcentraties	Verhoogde controle op rifabutinegerelateerde bijwerkingen, waaronder neutropenie en uveïtis, wordt aanbevolen.
HCV-proteaseremmers		
Boceprevir, telaprevir	↑ serumconcentraties	Klinische controle wordt aanbevolen.
Macrolide antibiotica		
Clarithromycine, telitromycine	↑ serumconcentraties	Dosisaanpassing van claritromycine is niet nodig voor patiënten met een normale nierfunctie of een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring [CrCl] 60-90 ml/min). Klinische controle wordt aanbevolen voor patiënten met CrCl < 90 ml/min. Voor patiënten met CrCl < 60 ml/min moeten alternatieve antibacteriële middelen worden overwogen. Klinische controle wordt aanbevolen voor telitromycine.
ANTIPSYCHOTICA/NEUROLEPTICA		
Quetiapine, pimozide	↑ serumconcentraties	Idelalisib dient niet gelijktijdig met quetiapine of pimozide te worden toegediend. Alternatieve geneesmiddelen, zoals olanzapine, kunnen worden overwogen.

Geneesmiddel	Verwacht effect van idelalisib op concentraties geneesmiddel	Klinische aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met idelalisib
ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN		
Bosentan	↑ serumconcentraties	Voorzichtigheid is geboden en patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord op toxiciteit ten gevolge van bosentan.
ERGOTALKALOÏDEN		
Ergotamine, dihydro-ergotamine	↑ serumconcentraties	Idelalisib dient niet gelijktijdig met ergotamine of dihydro-ergotamine te worden toegediend.
GASTRO-INTESTINALE MOTILITEITSMIDDELEN		
Cisapride	↑ serumconcentraties	Idelalisib dient niet gelijktijdig met cisapride te worden toegediend.
GLUCOCORTICOÏDEN		
Geïnhaleerde/nasale corticosteroiden: Budesonide, fluticason	↑ serumconcentraties	Klinische controle wordt aanbevolen.
Oraal budesonide	↑ serumconcentraties	Klinische controle wordt aanbevolen op toegenomen tekenen/symptomen van effecten van corticosteroiden.
HMG-COA-REDUCTASEREMMERS		
Lovastatine, simvastatine	↑ serumconcentraties	Idelalisib dient niet gelijktijdig met lovastatine of simvastatine te worden toegediend.
Atorvastatine	↑ serumconcentraties	Klinische controle wordt aanbevolen en een lagere startdosis van atorvastatine kan worden overwogen. Als alternatief kan worden overwogen om over te schakelen op pravastatine, rosuvastatine of pitavastatine.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus	↑ serumconcentraties	Therapeutische controle wordt aanbevolen.
GEÏNHALEERDE BÈTA-AGONISTEN		
Salmeterol	↑ serumconcentraties	Gelijktijdige toediening van salmeterol en idelalisib wordt niet aanbevolen. De combinatie kan resulteren in verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen gerelateerd aan salmeterol, waaronder QT-verlenging, hartkloppingen en sinustachycardie.

Geneesmiddel	Verwacht effect van idelalisib op concentraties geneesmiddel	Klinische aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met idelalisib
FOSFODIËSTERASEREMMERS		
Sildenafil	↑ serumconcentraties	Voor pulmonale arteriële hypertensie: Idelalisib dient niet gelijktijdig met sildenafil te worden toegediend.
Tadalafil	↑ serumconcentraties	Voorzichtigheid is geboden, waaronder het overwegen van een dosisverlaging, wanneer tadalafil gelijktijdig met idelalisib wordt toegediend.
Sildenafil, tadalafil	↑ serumconcentraties	Voor erectiele disfunctie: Uiterste voorzichtigheid is geboden en dosisverlaging kan worden overwogen wanneer sildenafil of tadalafil wordt voorgeschreven met idelalisib, met verhoogde controle op bijwerkingen.
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Midazolam (oraal), triazolam	↑ serumconcentraties	Idelalisib dient niet gelijktijdig met midazolam (oraal) of triazolam te worden toegediend.
Buspiron, clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ serumconcentraties	Controle van de concentratie van sedativa/hypnotica wordt aanbevolen en dosisverlaging kan worden overwogen.

CYP2C8-substraten

In vitro had idelalisib zowel een remmend als een inducerend effect op CYP2C8, maar het is niet bekend of dit zich vertaalt in een *in-vivo*-effect op CYP2C8-substraten. Voorzichtigheid is geboden als Zydelig samen wordt gebruikt met geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die substraten zijn van CYP2C8 (paclitaxel).

Substraten van induceerbare enzymen (bijv. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 en UGT)

In vitro had idelalisib een inducerend effect op meerdere enzymen; een risico op verminderde blootstelling aan en daardoor een verminderde werkzaamheid van substraten van induceerbare enzymen, zoals CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 en UGT, kan niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden als Zydelig samen wordt gebruikt met geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die substraten zijn van deze enzymen (warfarine, fenytoïne, S-mefenytoïne).

BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3- en P-gp-substraten

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van idelalisib 150 mg tweemaal daags aan gezonde proefpersonen resulteerde in vergelijkbare blootstellingen voor rosuvastatine (AUC 90% BI: 87; 121) en digoxine (AUC 90% BI: 98; 111), wat doet vermoeden dat idelalisib geen klinisch relevant remmend effect heeft op BCRP, OATP1B1/1B3 of systemisch P-gp. Een risico van remming van P-gp in het maag-darmkanaal, dat zou kunnen resulteren in toegenomen blootstelling aan gevoelige substraten voor P-gp van de darm, zoals dabigatranetexilaat, kan niet worden uitgesloten.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie

Afgaande op bevindingen bij dieren kan idelalisib schadelijk zijn voor de foetus. Vrouwen moeten vermijden zwanger te worden tijdens gebruik van Zydelig en gedurende maximaal 1 maand na beëindiging van de behandeling. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden uitermate effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Zydelig en gedurende 1 maand na stopzetten van de behandeling. Het is op dit moment niet bekend of idelalisib de doeltreffendheid van hormonale anticonceptiva kan verminderen en daarom moeten vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken, een barrièremethode als tweede vorm van anticonceptie toevoegen.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van idelalisib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Zydelig wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of idelalisib en zijn metaboliëten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Zydelig.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van idelalisib op de vruchtbaarheid bij mensen. Dieronderzoek duidt op mogelijke schadelijke effecten van idelalisib op de vruchtbaarheid en foetale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zydelig heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op twee fase 3-onderzoeken (onderzoek 312-0116 en onderzoek 312-0119) en zes fase 1- en fase 2-onderzoeken. Onderzoek 312-0116 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek, waarbij 110 personen met eerder behandelde CLL idelalisib + rituximab kregen. Bovendien gingen 86 personen van dit onderzoek die waren gerandomiseerd naar placebo + rituximab door met idelalisib als enig middel in een vervolgonderzoek (onderzoek 312-0117). Onderzoek 312-0119 was een gerandomiseerd, gecontroleerd, *open-label* onderzoek, waarbij 173 personen met eerder behandelde CLL idelalisib + ofatumumab kregen. In de fase 1- en fase 2-onderzoeken werd de veiligheid van idelalisib beoordeeld bij in totaal 536 personen met hematologische maligniteiten, waaronder 400 personen die idelalisib (in verschillende doses) als enig middel kregen en 136 personen die idelalisib in combinatie met een monoklonaal anti-CD20-antilichaam (rituximab of ofatumumab) kregen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De geneesmiddelbijwerkingen die zijn gemeld tijdens de behandeling met idelalisib alleen of in combinatie met monoklonale anti-CD20-antilichamen (rituximab of ofatumumab), worden weergegeven in tabel 2. De bijwerkingen worden genoemd volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Geneesmiddelbijwerkingen die zijn gemeld in klinisch onderzoek bij personen met hematologische maligniteiten die idelalisib kregen en na het in de handel brengen

Bijwerking	Alle gradaties	Graad ≥ 3
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		
Infecties (waaronder <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia en CMV)*	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>		
Neutropenie	Zeer vaak	Zeer vaak
Lymfocytose**	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		
Pneumonitis	Vaak	Vaak
Organiserende pneumonie****	Soms	Soms
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>		
Diarree/colitis	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		
Verhoogde transaminasen	Zeer vaak	Zeer vaak
Hepatocellulair letsel	Vaak	Vaak
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		
Huiduitslag***	Zeer vaak	Vaak
Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse****	Zelden	Zelden
Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)****	Niet bekend	Niet bekend
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		
Pyrexie	Zeer vaak	Vaak
<i>Onderzoeken</i>		
Verhoogde triglyceriden	Zeer vaak	Vaak

* Bestaat uit opportunistische infecties en bacteriële en virale infecties, zoals pneumonie, bronchitis en sepsis.

** Bij afwezigheid van andere klinische bevindingen dient idelalisib-geïnduceerde lymfocytose niet te worden beschouwd als een progressieve ziekte (zie rubriek 5.1).

*** Omvat de voorkeurstermen gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis, geneesmiddeleneruptie, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, maculaire huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, pruritische huiduitslag, pustuleuze rash, vesiculaire rash, papel, plaque op huid en exfoliatieve huiduitslag.

**** Waargenomen in gegevens die zijn verkregen na het in de handel brengen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties (zie rubriek 4.4)

Vergeleken met de controlegroepen van klinisch onderzoek met idelalisib werden in de idelalisibgroepen hogere frequenties waargenomen van totale infecties, waaronder infecties van graad 3 en 4. Het vaakst werden infecties van het ademhalingsstelsel en septische voorvallen waargenomen. In vele gevallen werd het pathogeen niet vastgesteld; onder de pathogenen die wel werden vastgesteld, bevonden zich echter zowel conventionele als opportunistische pathogenen, waaronder PJP en CMV. Vrijwel alle PJP-infecties, waaronder fatale gevallen, traden op in afwezigheid van PJP-profylaxe. Er zijn gevallen van PJP voorgekomen na stopzetting van de behandeling met idelalisib.

Huiduitslag

Over het algemeen was de huiduitslag licht tot matig-ernstig en leidde bij 2,1% van de personen tot stopzetting van behandeling. In onderzoek 312-0116/0117 en 312-0119 kwam huiduitslag voor (gemeld als gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis, geneesmiddeleneruptie, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, maculaire huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, pruritische huiduitslag, pustuleuze rash, vesiculaire rash, papel en plaque op huid) bij 31,1% van de personen die idelalisib + een monoklonaal anti-CD20-antilichaam (rituximab of ofatumumab) kregen en 8,2% van de personen die alleen een monoklonaal anti-CD20-antilichaam (rituximab of ofatumumab) kregen. Van deze groep had 5,7% van de personen die idelalisib + een monoklonaal anti-CD20-antilichaam (rituximab of ofatumumab) kregen en 1,5% van de personen die alleen een monoklonaal anti-CD20-antilichaam (rituximab of ofatumumab) kregen huiduitslag van graad 3; geen enkele persoon had een bijwerking van graad 4. In ernstige gevallen verdween de huiduitslag over het algemeen met behandeling (bijv. topische en/of orale steroïden, difenhydramine) en onderbreking van de toediening (zie rubriek 5.3, fototoxiciteit).

Ernstige huidreacties (zie rubriek 4.4)

Er traden gevallen van SJS, TEN en DRESS op wanneer idelalisib gelijktijdig werd toegediend met andere geneesmiddelen die met deze syndromen in verband worden gebracht (bendamustine, rituximab, allopurinol, amoxicilline en sulfamethoxazol/trimethoprim). SJS of TEN trad op binnen één maand na gebruik van de geneesmiddelencombinatie en heeft tot fatale afloop geleid.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Als overdosering optreedt, moet de patiënt worden gevolgd op verschijnselen van toxiciteit (zie rubriek 4.8). Behandeling van overdosering met Zydelig bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van vitale functies alsook observatie van de klinische status van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, andere antineoplastische middelen, ATC-code: **L01EM01**

Werkingsmechanisme

Idelalisib remt fosfatidylinositol 3-kinase p110 δ (PI3K δ), dat hyperactief is bij maligniteiten van B-cellen en een belangrijke rol speelt bij meerdere signaaltransductieroutes die proliferatie, overleving, *homing* en retentie van maligne cellen in lymfoïde weefsels en beenmerg aansturen. Idelalisib is een selectieve remmer van de binding van adenosine-5'-trifosfaat (ATP) aan het katalytische domein van PI3K δ , wat leidt tot remming van de fosforylering van fosfatidylinositol, een belangrijke lipide secundaire boodschapper, en preventie van fosforylering van Akt (proteïnekinase B).

Idelalisib induceert apoptose en remt proliferatie bij cellijnen die zijn afgeleid van maligne B-cellen en bij primaire tumorcellen. Door remming van signalering via de chemokinereceptoren CXCR4 en CXCR5, die geïnduceerd wordt door respectievelijk de chemokines CXCL12 en CXCL13, remt idelalisib *homing* en retentie van maligne B-cellen in de micro-omgeving van de tumor, waaronder lymfoïde weefsels en het beenmerg.

In klinische onderzoeken zijn geen mechanistische verklaringen voor de ontwikkeling van resistentie tegen behandeling met idelalisib geïdentificeerd. In huidige onderzoeken naar maligniteiten van B-cellen is geen verder onderzoek naar dit onderwerp gepland.

Farmacodynamische effecten

Elektrocardiografisch

Het effect van idelalisib (150 mg en 400 mg) op het QT/QTc-interval werd geëvalueerd in een placebo- en positief gecontroleerd (400 mg moxifloxacin) *crossover* onderzoek bij 40 gezonde proefpersonen. Bij een dosis die 2,7 maal zo hoog was als de maximaal aanbevolen dosis, leidde idelalisib niet tot een verlenging van het QT/QTc-interval (d.w.z. < 10 ms).

Lymfocytose

Na starten met idelalisib is er een tijdelijke toename van het aantal lymfocyten (d.w.z. een toename met $\geq 50\%$ ten opzichte van baseline en boven het absoluut lymfocytenaantal van 5000/mcl) waargenomen. Deze treedt op bij ongeveer twee derde van de patiënten met CLL die behandeld worden met idelalisib als monotherapie en bij een vierde van de patiënten met CLL die worden behandeld met combinatietherapie met idelalisib. Het ontstaan van geïsoleerde lymfocytose vindt doorgaans plaats in de eerste 2 weken van de therapie met idelalisib en gaat vaak gepaard met een afname van lymfadenopathie. Deze waargenomen lymfocytose is een farmacodynamisch effect en dient bij afwezigheid van andere klinische bevindingen niet te worden beschouwd als een progressieve ziekte.

Klinische werkzaamheid bij chronische lymfatische leukemie

Idelalisib in combinatie met rituximab

Onderzoek 312-0116 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij 220 personen met eerder behandelde CLL die moesten worden behandeld, maar die niet geschikt werden geacht voor cytotoxische chemotherapie. Personen werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar 8 cycli met rituximab (eerste cyclus met 375 mg/m² lichaamsoppervlak [*Body Surface Area, BSA*], daaropvolgende cycli met 500 mg/m² BSA) in combinatie met een orale placebo tweemaal daags of met 150 mg idelalisib tweemaal daags ingenomen totdat progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit optrad.

De mediane leeftijd was 71 jaar (spreiding: 47 tot 92), waarbij 78,2% van de personen ouder was dan 65 jaar; 65,5% was man en 90,0% was blank; 64,1% had een Rai-stadium III of IV en 55,9% had een Binet-stadium C. De meeste personen hadden prognostisch ongunstige cytogenetische factoren: 43,2% had een chromosoom-17p-deletie en/of een mutatie van tumorproteïne 53 (*TP53*-mutatie), en 83,6% had niet-gemuteerde genen voor de variabele regio van de zware keten van immunoglobulinen (*IGHV*). De mediane tijd van diagnose van CLL tot randomisatie was 8,5 jaar. Personen hadden een mediane *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS)-score van 8. Het mediane aantal voorafgaande therapieën was 3,0. Vrijwel alle (95,9%) personen hadden eerder monoklonale anti-CD20-antilichamen gekregen. Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (*progression free survival, PFS*). Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid worden samengevat in tabel 3 en 4. De Kaplan-Meier-curve voor PFS wordt weergegeven in figuur 1.

Vergeleken met rituximab + placebo resulteerde behandeling met idelalisib + rituximab in statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbeteringen van lichamelijk welzijn, sociaal welzijn, functioneel welzijn alsook van de leukemiespecifieke subschalen van de vragenlijsten van *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia* (FACT-LEU), en tot statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbeteringen van angst, depressie en gebruikelijke activiteiten, zoals gemeten met de vragenlijst *EuroQoL Five-Dimensions* (EQ-5D).

Tabel 3: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid van onderzoek 312-0116

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

BI: betrouwbaarheidsinterval; R: rituximab; n: aantal personen met respons; N: aantal personen per groep; NB: niet bereikt. De analyses van PFS, het percentage voor totale respons (*overall response rate, ORR*) en het percentage voor lymfklierrespons (*lymph node response, LNR*) werden gebaseerd op de evaluatie door een onafhankelijke controlecommissie (*independent review committee, IRC*).

* ORR gedefinieerd als het aantal personen dat een complete respons (CR) of partiële respons (PR) bereikte op basis van de responscriteria van het 2013 *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) en Cheson (2012).

** LNR gedefinieerd als het aantal personen dat een daling van $\geq 50\%$ bereikte voor de som van de producten van de grootste loodrechte diameters van referentieleasies. Alleen personen die beoordelingen hadden bij aanvang en ook ≥ 1 evalueerbare beoordeling na aanvang, werden in deze analyse opgenomen.

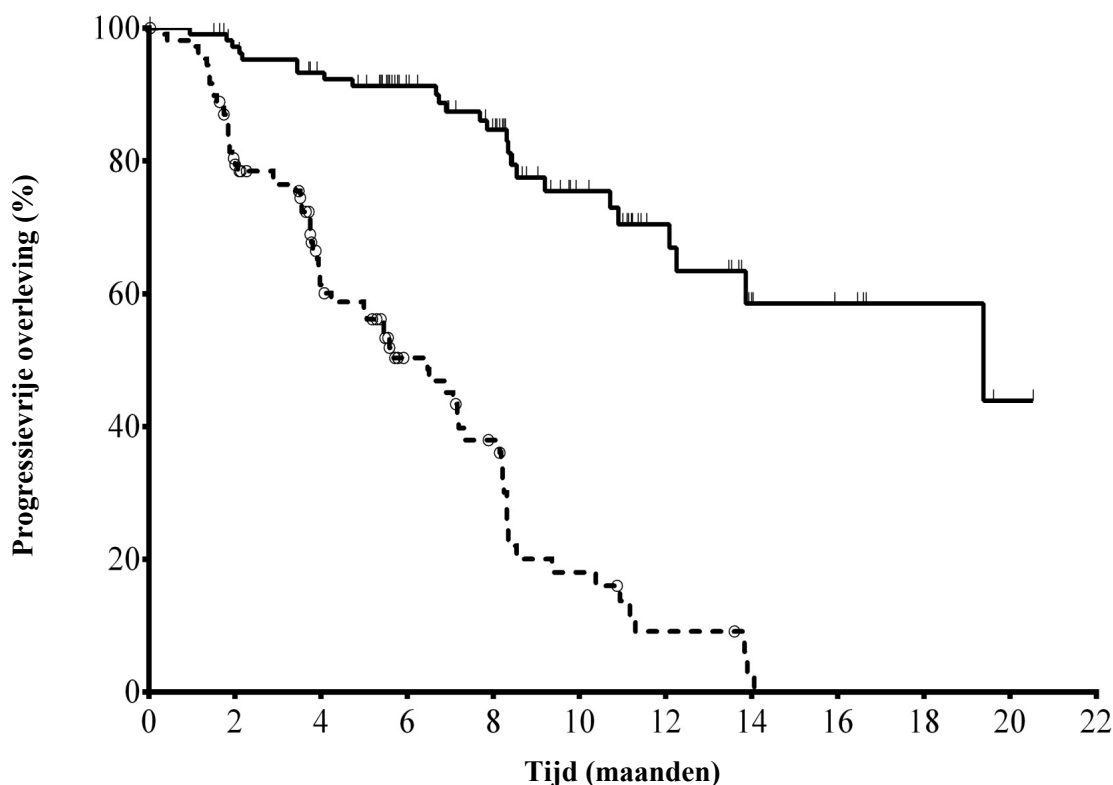
[^] De analyse van de totale overleving (*overall survival, OS*) omvat gegevens van personen die placebo + R kregen in onderzoek 312-0116 en daarna idelalisib kregen in een vervolgonderzoek, gebaseerd op de 'intent to treat'-analyse.

Tabel 4: Samenvatting van percentages voor PFS en respons in vooraf gespecificeerde subgroepen van onderzoek 312-0116

	Idelalisib + R N = 46	Placebo + R N = 49
17p-deletie/TP53-mutatie	N = 46	N = 49
PFS mediaan (maanden) (95% BI)	NB (12,3; NB)	4,0 (3,7; 5,7)
Hazard ratio (95% BI)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (95% BI)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
Niet-gemuteerd IGHV	N = 91	N = 93
PFS mediaan (maanden) (95% BI)	19,4 (13,9; NB)	5,6 (4,0; 7,2)
Hazard ratio (95% BI)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (95% BI)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1% (8,5; 24,0)
Leeftijd ≥ 65 jaar	N = 89	N = 83
PFS mediaan (maanden) (95% BI)	19,4 (12,3; NB)	5,7 (4,0; 7,3)
Hazard ratio (95% BI)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (95% BI)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

BI: betrouwbaarheidsinterval; R: rituximab; N: aantal personen per groep; NB: niet bereikt

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve voor PFS in onderzoek 312-0116 ('intent to treat'-populatie)



N patiënten met risico (voorvallen)

Idelalisib + R	110 (0)	101 (3)	93 (7)	73 (9)	59 (14)	31 (19)	20 (21)	9 (24)	7 (24)	4 (24)	1 (25)	0 (25)
Placebo + R	110 (0)	84 (21)	48 (38)	29 (46)	20 (53)	9 (63)	4 (67)	1 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)

Doorlopende lijn: idelalisib + R (N = 110), streeplijn: placebo + R (N = 110)

R: rituximab; N: aantal personen per groep

De analyse van PFS werd gebaseerd op de evaluatie door een IRC. Voor personen in de groep met placebo + R omvat de samenvatting gegevens tot en met de eerste toediening van idelalisib in een vervolgonderzoek.

In onderzoek 101-08/99 werden 64 personen opgenomen met niet eerder behandelde CLL, waaronder 5 personen met klein lymfocytair lymfoom (SLL). Personen kregen 150 mg idelalisib tweemaal daags en rituximab 375 mg/m² BSA wekelijks voor 8 doses. De ORR bedroeg 96,9%, met 12 CR's (18,8%) en 50 PR's (78,1%), waaronder 3 CR's en 6 PR's bij personen met een 17p-deletie en/of *TP53*-mutatie en 2 CR's en 34 PR's bij personen met niet-gemuteerd *IGHV*. De mediane duur van respons (DOR) werd niet bereikt.

Idelalisib in combinatie met ofatumumab

Onderzoek 312-0119 was een gerandomiseerd, *open-label*, multicenter fase 3-onderzoek met parallelle groepen bij 261 personen met eerder behandelde CLL die meetbare lymfadenopathie hadden, behandeling nodig hadden en progressie van CLL vertoonden < 24 maanden na de voltooiing van de laatste eerdere behandeling. Personen werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar 150 mg idelalisib tweemaal daags en 12 infusies ofatumumab gedurende 24 weken, of alleen 12 infusies ofatumumab gedurende 24 weken. De eerste infusie ofatumumab werd toegediend met een dosis van 300 mg, waarna de behandeling werd voortgezet met een dosis van ofwel 1.000 mg in de groep met idelalisib + ofatumumab of een dosis van 2.000 mg in de groep met alleen ofatumumab, wekelijks voor 7 doses, en daarna elke 4 weken voor 4 doses. Idelalisib werd ingenomen totdat progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit optrad.

De mediane leeftijd was 68 jaar (spreiding: 61 tot 74), waarbij 64,0% van de personen ouder was dan 65 jaar; 71,3% was man en 84,3% was blank; 63,6% had een Rai-stadium III of IV en 58,2% had een Binet-stadium C. De meeste personen hadden prognostisch ongunstige cytogenetische factoren: 39,5%

had een chromosoom-17p-deletie en/of een *TP53*-mutatie, en 78,5% had niet-gemuteerde genen voor *IGHV*. De mediane tijd na de diagnose was 7,7 jaar. Personen hadden een mediane CIRS-score van 4. Het mediane aantal voorafgaande therapieën was 3,0. Het primaire eindpunt was PFS. Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid worden samengevat in tabel 5 en 6. De Kaplan-Meier-curve voor PFS wordt weergegeven in figuur 2.

Tabel 5: Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid van onderzoek 312-0119

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

BI: betrouwbaarheidsinterval; O: ofatumumab; n: aantal personen met respons; N: aantal personen per groep; NB: niet bereikt. De analyses van PFS, het percentage voor totale respons (*overall response rate, ORR*) en het percentage voor lymfklierrespons (*lymph node response, LNR*) werden gebaseerd op de evaluatie door een onafhankelijke controlecommissie (*independent review committee, IRC*).

* ORR gedefinieerd als het aantal personen dat een complete respons (CR) of partiële respons (PR) bereikte en de respons handhaafde gedurende ten minste 8 weken.

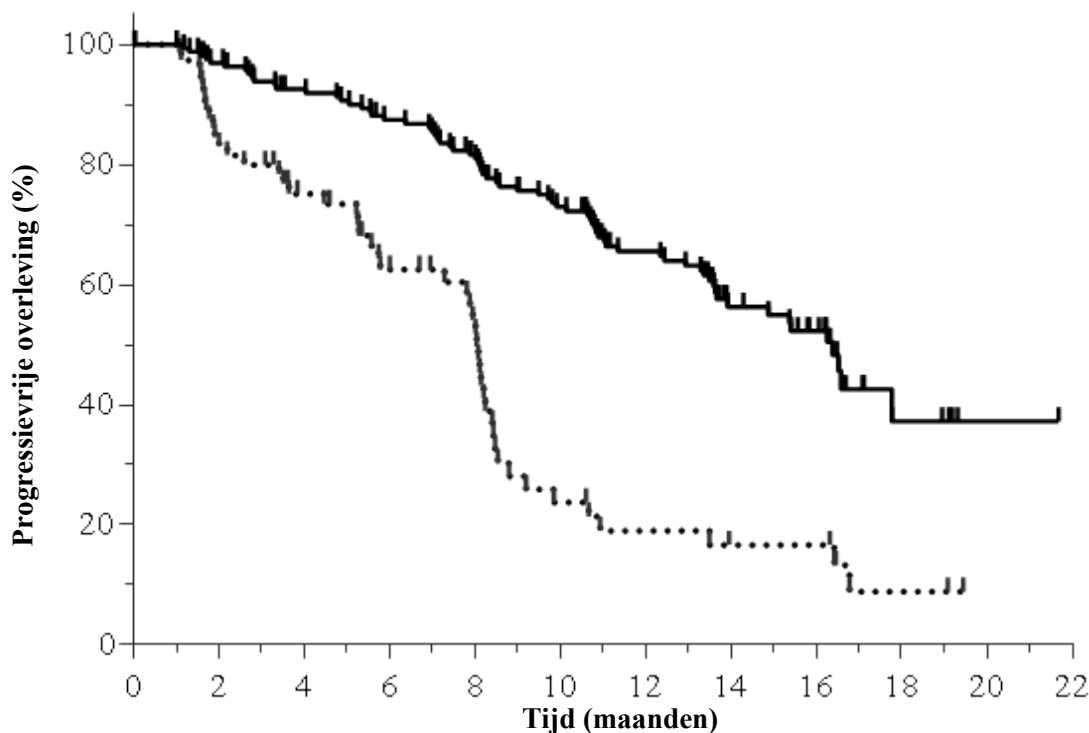
** LNR gedefinieerd als het aantal personen dat een daling van $\geq 50\%$ bereikte voor de som van de producten van de grootste loodrechte diameters van referentieleasies. Alleen personen die beoordelingen hadden bij aanvang en ook ≥ 1 evalueerbare beoordelingen na aanvang, werden in deze analyse opgenomen.

Tabel 6: Samenvatting van percentages voor PFS en respons in vooraf gespecificeerde subgroepen van onderzoek 312-0119

	Idelalisib + O N = 70	Ofatumumab N = 33
17p-deletie/TP53-mutatie		
PFS mediaan (maanden) (95% BI)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Hazard ratio (95% BI)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (95% BI)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
Niet-gemuteerd IGHV	N = 137	N = 68
PFS mediaan (maanden) (95% BI)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Hazard ratio (95% BI)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (95% BI)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
Leeftijd ≥ 65 jaar	N = 107	N = 60
PFS mediaan (maanden) (95% BI)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Hazard ratio (95% BI)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (95% BI)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

BI: betrouwbaarheidsinterval; O: ofatumumab; N: aantal personen per groep

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve voor PFS in onderzoek 312-0119 ('intent to treat'-populatie)



N patiënten met risico (voorvallen)

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)

Doorlopende lijn: idelalisib + O (N = 174), streeplijn: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: aantal personen per groep

Klinische werkzaamheid bij folliculair lymfoom

De veiligheid en werkzaamheid van idelalisib zijn beoordeeld in een multicenter, klinisch onderzoek met één groep (onderzoek 101-09) dat werd uitgevoerd bij 125 personen met indolent B-cel-non-hodgkinlymfoom (iNHL, waaronder: FL, n = 72; SLL, n = 28; lymfoplasmacytair lymfoom/macroglobulinemie van Waldenström [LPL/WM], n = 10; en marginale zone lymfoom [MZL], n = 15). Alle personen waren refractair voor rituximab en 124 van de 125 personen waren refractair voor ten minste één alkylkerend middel. Honderdentwaalf (89,6%) personen waren refractair voor hun laatste regime vóór opname in het onderzoek.

Van de 125 personen die in het onderzoek werden opgenomen, was 80 (64%) man; de mediane leeftijd was 64 jaar (spreiding: 33 tot 87) en 110 (89%) waren blank. Personen kregen 150 mg idelalisib tweemaal daags oraal toegediend totdat bewijs van progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit optrad.

Het primaire eindpunt was de ORR gedefinieerd als het aantal personen dat een CR of PR bereikte (gebaseerd op de *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [Cheson]), en voor personen met macroglobulinemie van Waldenström een kleine respons (*minor response, MR*) (gebaseerd op de *Response Assessment for Waldenström macroglobulinaemia* [Owen]). DOR was een secundair eindpunt en werd gedefinieerd als de tijd vanaf de eerst gedocumenteerde respons (CR, PR of MR) tot de eerste documentatie van progressie van de ziekte of overlijden door elke oorzaak. Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid worden samengevat in tabel 7.

Tabel 7: Samenvatting van de werkzaamheid in onderzoek 101-09 (beoordeling door IRC)

Kenmerk	Algemene iNHL-cohort (N=125) n (%)	FL-subgroep (N=72) n (%)
ORR *	72 (57,6%)	40 (55,6%)
95% BI	48,4 – 66,4	43,4 – 67,3
Responscategorie*†		
CR	13 (10,4%)	12 (16,7%)
PR	58 (46,4%)	28 (38,9%)
DOR (maanden) mediaan (95% BI)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
PFS (maanden) mediaan (95% BI)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
OS (maanden) mediaan (95% BI)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NB)

BI: betrouwbaarheidsinterval; n: aantal personen met respons

NB: niet bereikt

* Respons zoals bepaald door een onafhankelijke controlecommissie (*Independent Review Committee, IRC*), waarbij ORR = complete respons (CR) + partiële respons (PR) + kleine respons (*minor respons, MR*) bij proefpersonen met WM.

† In de algemene iNHL-cohort had 1 proefpersoon (0,6%) met WM, de beste algemene respons van MR.

Voor alle personen bedroeg de mediane DOR 12,5 maanden (12,5 maanden voor SLL-personeel, en 11,8 maanden voor FL-personeel, 20,4 maanden voor LPL/WM-personeel en 18,4 maanden voor MZL-personeel). Van de 122 personen met meetbare lymfeklieren zowel bij aanvang als na aanvang bereikten 71 personen (58,2%) een daling van $\geq 50\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde voor de som van de producten van de diameters (*sum of the products of the diameters, SPD*) van referentielasies. Van de 53 personen die geen respons vertoonden, hadden 41 (32,8%) een stabiele ziekte, hadden 10 (8,0%) een progressieve ziekte en konden 2 (1,6%) niet worden geëvalueerd. De mediane OS inclusief follow-up op lange termijn voor alle 125 personen bedroeg 48,6 maanden. De mediane OS inclusief follow-up op lange termijn voor alle FL-personeel bedroeg 61,2 maanden.

Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met idelalisib in alle subgroepen van pediatrie patiënten bij de behandeling van neoplasmata van rijpe B-cellen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van een enkele dosis van idelalisib werden piekplasmaconcentraties waargenomen 2 tot 4 uur na toediening van de dosis met voedsel en na 0,5 tot 1,5 uur bij toediening in nuchtere toestand.

Na tweemaaldaagse toediening van 150 mg idelalisib bedroegen de gemiddelde waarden (bereik) voor C_{max} en AUC bij *steady-state* respectievelijk 1.953 (272; 3.905) ng/ml en 10.439 (2.349; 29.315) ng•h/ml voor idelalisib en 4.039 (669; 10.897) ng/ml en 39.744 (6.002; 119.770) ng•h/ml voor GS-563117. Blootstellingen aan idelalisib in plasma (C_{max} en AUC) zijn ongeveer dosisproportioneel tussen 50 mg en 100 mg en minder dan dosisevenredig boven 100 mg.

Effecten van voedsel

Ten opzichte van toediening in nuchtere toestand leidde toediening van een eerdere capsuleformulering van idelalisib met een vetrijke maaltijd niet tot een wijziging van de C_{max} en tot een stijging met 36% voor de gemiddelde AUC_{inf} . Idelalisib kan worden toegediend zonder rekening te houden met voedsel.

Distributie

Idelalisib is voor 93% tot 94% gebonden aan humane plasma-eiwitten bij concentraties die klinisch worden waargenomen. De gemiddelde concentratieverhouding van bloed tot plasma bedroeg ongeveer 0,5. Het schijnbare distributievolume voor idelalisib (gemiddelde) bedroeg ongeveer 96 l.

Biotransformatie

Idelalisib wordt voornamelijk gemetaboliseerd via aldehydeoxidase, en in mindere mate via CYP3A en UGT1A4. De belangrijkste en enige circulerende metabooliet, GS-563117, is niet werkzaam tegen PI3K δ .

Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van idelalisib bedroeg 8,2 (bereik: 1,9; 37,2) uur en de schijnbare klaring van idelalisib bedroeg 14,9 (bereik: 5,1; 63,8) l/uur na orale toediening van tweemaal daags 150 mg idelalisib. Na een enkele orale dosis van 150 mg [¹⁴C]-gelabeld idelalisib werd ongeveer 78% en 15% uitgescheiden in respectievelijk feces en urine. Onveranderd idelalisib is verantwoordelijk voor 23% van de totale radioactiviteit teruggevonden in urine gedurende 48 uur en voor 12% van de totale radioactiviteit teruggevonden in feces gedurende 144 uur.

In-vitro-interactiegegevens

In-vitro-gegevens duiden erop dat idelalisib geen remmende werking heeft op de metaboliserende enzymen CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A of UGT1A1, noch op de transporters OAT1, OAT3 of OCT2.

GS-563117 heeft geen remmende werking op de metaboliserende enzymen CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of UGT1A1, noch op de transporters P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 of OCT2.

Specifieke populaties

Geslacht en ras

Farmacokinetische analyses van de populatie duiden erop dat geslacht en ras geen klinisch relevant effect hadden op de blootstellingen aan idelalisib of GS-563117.

Ouderen

Farmacokinetische analyses van de populatie duiden erop dat leeftijd geen klinisch relevant effect had op de blootstellingen aan idelalisib of GS-563117, met inbegrip van oudere personen (in de leeftijd van 65 jaar en ouder), vergeleken met jongere personen.

Nierfunctiestoornis

Een onderzoek naar de farmacokinetiek en veiligheid van idelalisib werd uitgevoerd bij gezonde proefpersonen en personen met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte CrCl 15 tot 29 ml/min). In vergelijking met gezonde proefpersonen werden na toediening van een enkele dosis van 150 mg bij personen met een ernstige nierfunctiestoornis geen klinisch relevante veranderingen waargenomen in blootstellingen aan idelalisib of GS-563117.

Leverfunctiestoornis

Een onderzoek naar de farmacokinetiek en veiligheid van idelalisib werd uitgevoerd bij gezonde proefpersonen en personen met een matig-ernstige (Child-Pugh klasse B) of ernstige (Child-Pugh klasse C) leverfunctiestoornis. In vergelijking met gemaakte controles was de AUC van idelalisib (totaal, d.w.z. gebonden plus ongebonden) na toediening van een enkele dosis van 150 mg ~60% hoger bij een matig-ernstige en ernstige leverfunctiestoornis. Na rekening te hebben gehouden met verschillen in eiwitbinding was de AUC van idelalisib (ongebonden) ~80% (1,8 maal) hoger bij een matig-ernstige en ~152% (2,5 maal) hoger bij een ernstige stoornis in vergelijking met gemaakte controles.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van idelalisib bij pediatrische patiënten is niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Idelalisib induceerde lymfoïde depletie in milt, thymus, lymfeklieren en darmgeassocieerd lymfoïd weefsel. Over het algemeen werden B-lymfocytafhankelijke gebieden meer getroffen dan T-lymfocytafhankelijke gebieden. Bij ratten heeft idelalisib een potentieel remmend effect op T-cel-afhankelijke antilichaamresponsen. Idelalisib had echter geen remmende werking op de normale gastheerrespons op *Staphylococcus aureus* en leidde niet tot een versterkt myelosuppressief effect van cyclofosfamide. Idelalisib wordt niet geacht een brede immunosuppressieve werking te hebben.

Idelalisib induceerde inflammatoire veranderingen bij zowel ratten als honden. In onderzoek gedurende maximaal 4 weken bij ratten en honden werd levernecrose waargenomen bij blootstelling die respectievelijk 7 en 5 maal zo hoog was als de humane blootstelling gebaseerd op AUC. Verhoogde transaminasewaarden in serum waren gecorreleerd met levernecrose bij honden, maar werden niet waargenomen bij ratten. In onderzoek bij ratten en honden dat 13 weken of langer duurde, werden geen leverfunctiestoornis of chronische verhoogde transaminasewaarden waargenomen.

Genotoxiciteit

Idelalisib induceerde geen mutaties in de microbiële mutagenese (Ames) assay, was niet clastogeen in de *in-vitro*-chromosoomaberratieassay met lymfocyten uit humaan perifeer bloed en was niet genotoxisch in het *in-vivo*-micronucleusonderzoek bij ratten.

Carcinogeniciteit

Het carcinogeniciteitspotentieel van idelalisib werd geëvalueerd in een 26 weken durend transgeen RasH2-onderzoek met muizen en een 2 jaar durend onderzoek met ratten. Idelalisib was niet carcinogeen bij blootstelling tot 1,4/7,9-voudig (mannetjes/vrouwtjes) bij muizen, vergeleken met de blootstelling bij patiënten met hematologische maligniteiten die tweemaal daags de aanbevolen dosering van 150 mg kregen toegediend. Een dosisgerelateerde toename van pancreaseilandjestumoren werd waargenomen met een lage incidentie bij mannetjesratten bij blootstelling tot 0,4-voudig vergeleken met de humane blootstelling in de aanbevolen dosering; een vergelijkbare bevinding werd niet waargenomen bij vrouwtjesratten bij een 0,62-voudige blootstellingsmarge.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

In een onderzoek naar embryofoetale ontwikkeling bij ratten werden toegenomen miskramen na innesteling, misvormingen (afwezigheid van caudale wervels en in sommige gevallen ook van sacrale wervels), afwijkingen in skeletontwikkeling en lager lichaamsgewicht van de foetus waargenomen. Misvormingen werden waargenomen bij blootstellingen vanaf 12 maal zo hoog als de humane blootstelling gebaseerd op AUC. Effecten op embryofoetale ontwikkeling werden niet onderzocht bij een tweede diersoort.

Degeneratie van de tubuli seminiferi in de testes werd waargenomen in 2 tot 13 weken durend onderzoek met herhaalde dosering bij honden en ratten, maar niet in onderzoek dat 26 weken en langer duurde. In een vruchtbaarheidsonderzoek bij mannetjesratten werd een afname van het gewicht van epididymides en van testes waargenomen, maar er werden geen bijwerkingen met betrekking tot parings- of vruchtbaarheidsparameters en geen degeneratie of verlies van spermatogenese waargenomen. De vruchtbaarheid van vrouwtjesratten werd niet beïnvloed.

Fototoxiciteit

Evaluatie van de potentiële fototoxiciteit in de fibroblastcellijn BALB/c 3T3 bij embryo's van muizen was twijfelachtig voor idelalisib ten gevolge van cytotoxiciteit in de *in-vitro*-test. De belangrijkste metabooliet, GS-563117, kan fototoxiciteit versterken wanneer cellen gelijktijdig worden blootgesteld aan UVA-licht. Potentieel bestaat er een risico dat idelalisib, via zijn belangrijkste metabooliet, GS-563117, lichtgevoeligheid kan veroorzaken bij behandelde patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellose-natrium
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553B)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onvereenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE), voorzien van een kindveilige sluiting van polypropyleen, die 60 filmomhulde tabletten en polyester vulmateriaal bevat.

Elke doos bevat 1 fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/938/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2014

Datum van laatste verlenging: 30 april 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 8 maanden na toekenning van de vergunning indienen. Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen voor dit product in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en die gepubliceerd wordt op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zydelig 100 mg filmomhulde tabletten
idelalisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg idelalisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat zonnegeel FCF (E110), zie voor verdere informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/938/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zydelig 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zydelig 100 mg filmomhulde tabletten
idelalisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg idelalisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat zonnegeel FCF (E110), zie voor verdere informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/938/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zydelig 150 mg filmomhulde tabletten
idelalisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg idelalisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/938/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zydelig 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET VAN FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zydelig 150 mg filmomhulde tabletten
idelalisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg idelalisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/938/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Zydelig 100 mg filmomhulde tabletten idelalisib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zydelig en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zydelig en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Zydelig is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof idelalisib bevat. Het werkt door het blokkeren van de effecten van een enzym dat betrokken is bij de vermenigvuldiging en overleving van bepaalde witte bloedcellen genaamd lymfocyten. Omdat dit enzym in bepaalde kwaadaardige witte bloedcellen overactief is geworden, doodt en vermindert Zydelig het aantal kankercellen door dit enzym te blokkeren.

Zydelig kan worden gebruikt voor de behandeling van twee verschillende soorten kanker bij volwassenen:

Chronische lymfatische leukemie

Chronische lymfatische leukemie (CLL) is een kanker van een type witte bloedcel genaamd B-lymfocyten. Bij deze ziekte vermenigvuldigen de lymfocyten zich te snel en leven ze te lang, zodat er te veel van deze cellen in het bloed circuleren.

Bij CLL wordt behandeling met Zydelig gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel (rituximab) bij patiënten die bepaalde hoogrisicofactoren hebben of bij patiënten bij wie de kanker is teruggekomen na ten minste één eerdere behandeling.

Folliculair lymfoom

Folliculair lymfoom (FL) is een kanker van een type witte bloedcel genaamd B-lymfocyten. Bij folliculair lymfoom vermenigvuldigen de B-lymfocyten zich te snel en leven ze te lang, zodat er te veel van deze cellen in de lymfeklieren aanwezig zijn. Bij FL wordt Zydelig als op zichzelf staand middel gebruikt bij patiënten bij wie de kanker niet reageerde op twee eerdere behandelingen tegen kanker.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
→ **Neem contact op met uw arts** als dit voor u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt. Vertel het uw arts:

- als u leverproblemen heeft
- als u andere medische aandoeningen of ziekten (met name een infectie of koorts) heeft

Ernstige en fatale infecties zijn voorgekomen bij patiënten die Zydelig innemen. U moet een aanvullend geneesmiddel innemen dat uw arts heeft voorgeschreven terwijl u Zydelig gebruikt om één soort infectie te voorkomen. Uw arts zal u regelmatig controleren op tekenen van een infectie. Vertel het uw arts onmiddellijk als u ziek wordt (met name met koorts, hoest of ademhalingsproblemen) terwijl u Zydelig gebruikt.

Laat het uw arts onmiddellijk weten als u of iemand anders bij u het volgende opmerkt: geheugenverlies, moeite met denken, moeite met lopen of verlies van het gezichtsvermogen – deze verschijnselen kunnen het gevolg zijn van een zeer zeldzame, maar ernstige herseninfectie die dodelijk kan zijn (progressieve multifocale leukencefalopathie of PML).

Vóór en tijdens behandeling met Zydelig **is regelmatig bloedonderzoek noodzakelijk**. Dit is om te controleren of u geen infectie heeft, of uw lever goed werkt en of uw bloedwaarden normaal zijn. Indien nodig, is het mogelijk dat uw arts beslist om de behandeling een tijdje te stoppen, voordat de behandeling met dezelfde of een lagere dosis opnieuw wordt gestart. Uw arts kan ook beslissen om de behandeling met Zydelig definitief te stoppen.

Zydelig kan ernstige diarree veroorzaken. Vertel het uw arts onmiddellijk als de eerste tekenen van diarree optreden.

Zydelig kan longontsteking veroorzaken. Vertel het uw arts onmiddellijk:

- als u een nieuwe of ergere hoest heeft
- als u kortademig bent of moeilijk kunt ademen

Aandoeningen met ernstige blaarvorming op de huid waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld in verband met de behandeling met idelalisib. Stop met het gebruik van idelalisib en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de klachten opmerkt die in rubriek 4 zijn beschreven.

Vertel het uw arts onmiddellijk:

- als uw huid rood wordt of blaarvorming vertoont
- als de slijmvliezen van uw mond, keel, neus, geslachtsdelen en/of ogen zwellen of blaarvorming vertonen

Uit laboratoriumtests kan naar voren komen dat u in de eerste weken van de behandeling een hoger aantal witte bloedcellen (lymfocyten genoemd) in uw bloed heeft. Dit is volgens verwachting en kan enkele maanden duren. Het betekent in het algemeen niet dat uw bloedkanker erger wordt. Vóór of tijdens de behandeling met dit middel controleert uw arts uw bloed en in zeldzame gevallen zal hij of zij besluiten om u een ander geneesmiddel te geven. Weet u niet precies wat de resultaten van de tests betekenen? Vraag het aan uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar omdat het niet is onderzocht bij deze leeftijdsgroep.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Zydelig mag niet worden gebruikt met andere geneesmiddelen, behalve wanneer uw arts u heeft verteld dat dit veilig is.

Neemt u naast Zydelig nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts. Dit is uiterst belangrijk, omdat het gelijktijdige gebruik van meer dan één geneesmiddel hun effect kan versterken of afzwakken.

Inname van Zydelig met bepaalde geneesmiddelen kan ertoe leiden dat deze geneesmiddelen niet goed werken of dat bijwerkingen verergeren. Vertel het met name uw arts als u een van de volgende middelen inneemt:

- **alfuzosine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om een vergrote prostaat te behandelen
- **dabigatran, warfarine**, geneesmiddelen die worden gebruikt om het bloed dunner te maken
- **amiodaron, bepridil, disopyramide, lidocaïne, kinidine**, geneesmiddelen die worden gebruikt om hartaandoeningen te behandelen
- **dihydro-ergotamine, ergotamine**, geneesmiddelen die worden gebruikt om migraine te behandelen
- **cisapride**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om bepaalde maagklachten te verlichten
- **pimozide**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om ongewone gedachten of gevoelens te behandelen
- **midazolam, triazolam**, om u te helpen met slapen en/of om angst te verlichten, bij inname via de mond
- **quetiapine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om schizofrenie, bipolaire stoornis en depressie in engere zin (MDD) te behandelen
- **amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine**, geneesmiddelen die worden gebruikt om hoge bloeddruk en hartaandoeningen te behandelen
- **bosentan**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie te behandelen
- **sildenafil, tadalafil**, geneesmiddelen die worden gebruikt om impotentie en pulmonale hypertensie, een longziekte die het ademen bemoeilijkt, te behandelen
- **budesonide, fluticason**, geneesmiddelen die worden gebruikt om hooikoorts en astma te behandelen, en **salmeterol**, dat wordt gebruikt om astma te behandelen
- **rifabutine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om bacteriële infecties zoals tuberculose te behandelen
- **itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol**, geneesmiddelen die worden gebruikt om schimmelinfecties te behandelen
- **boceprevir, telaprevir**, geneesmiddelen die worden gebruikt om hepatitis C te behandelen
- **carbamazepine, S-mefenytoïne, fenytoïne**, geneesmiddelen die worden gebruikt om epileptische aanvallen te voorkomen
- **rifampicine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om tuberculose en andere infecties te voorkomen en te behandelen
- **St. Janskruid (*Hypericum perforatum*)**, een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt voor depressie en angst
- **alfentanil, fentanyl, methadon, buprenorfine/naloxon**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor pijnverlichting
- **ciclosporine, sirolimus, tacrolimus**, geneesmiddelen die worden gebruikt om na een transplantatie de immuunrespons (natuurlijke afweer) van uw lichaam te regelen
- **colchicine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om jicht te behandelen

- **trazodon**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie te behandelen
- **bupiron, clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, geneesmiddelen die worden gebruikt om zenuwstelselstoornissen te behandelen
- **dasatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastine, vincristine**, geneesmiddelen die worden gebruikt om kanker te behandelen
- **orale of geïmplanteerde hormonale anticonceptiva**, worden gebruikt om zwangerschap te voorkomen
- **claritromycine, telitromycine**, geneesmiddelen die worden gebruikt om bacteriële infecties te behandelen
- **atorvastatine, lovastatine, simvastatine**, geneesmiddelen die worden gebruikt om cholesterol te verlagen

Zydelig kan worden voorgeschreven in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van CLL. Het is erg belangrijk dat u ook de bijsluiters leest die met deze geneesmiddelen worden meegeleverd.

Heeft u nog vragen over een van uw geneesmiddelen? Neem dan contact op met uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zydelig mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.** Er is geen informatie over de veiligheid van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen.
- **Gebruik een betrouwbare anticonceptiemethode** om te voorkomen dat u zwanger wordt terwijl u wordt behandeld met Zydelig en tot 1 maand na uw laatste behandeling.
- **Zydelig kan ertoe leiden dat “de pil” (de anticonceptiepil) en geïmplanteerde hormonale anticonceptiva minder goed werken.** U moet ook een barrièremethode als anticonceptie gebruiken, zoals condooms of het “spiraaltje”, terwijl u Zydelig inneemt en tot 1 maand na uw laatste behandeling.
- **Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt.**

U mag geen borstvoeding geven terwijl u Zydelig gebruikt. Als u momenteel borstvoeding geeft, neem dan contact op met uw arts voordat u start met de behandeling. Het is niet bekend of de werkzame stof in Zydelig in de moedermelk terechtkomt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Zydelig uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken beïnvloedt.

Zydelig bevat zonnegeel FCF (E110)

Vertel het uw arts als u allergisch bent voor zonnegeel FCF (E110). Zydelig bevat zonnegeel FCF, dat allergische reacties kan veroorzaken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is tweemaal per dag 150 mg via de mond. Uw arts kan echter deze dosering verlagen tot tweemaal per dag 100 mg als u bepaalde bijwerkingen ondervindt.

Zydelig kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Slik de tablet in zijn geheel in. Kauw niet op de tablet of maak de tablet niet fijn. Vertel het uw arts als u problemen heeft met het doorslikken van de tabletten.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis van Zydelig heeft ingenomen, is het mogelijk dat u een grotere kans heeft op bijwerkingen van dit geneesmiddel (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*).

Raadpleeg uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de fles en deze bijsluiter bij de hand, zodat u makkelijk kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Zorg ervoor dat u geen dosis Zydelig overslaat. Als u een dosis heeft overgeslagen en dit binnen 6 uur ontdekt, neem dan de overgeslagen dosis onmiddellijk in. Neem daarna uw volgende dosis volgens het normale schema in. Als u een dosis heeft overgeslagen en dit na meer dan 6 uur ontdekt, wacht en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.

Stop niet met het innemen van Zydelig

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, behalve wanneer uw arts u vertelt dat u moet stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn.

STOP met het innemen van Zydelig en roep onmiddellijk medische hulp in in de volgende gevallen:

- als er sprake is van roodachtige plekken op de romp, kleine begrensde huidverkleuringen, vaak met blaren in het midden, huidafschilfering, zweren in de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Deze ernstige huiduitslag wordt mogelijk voorafgegaan door koorts en griepachtige klachten (Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse);
- als er sprake is van wijdverspreide uitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (DRESS-syndroom).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen voorkomen)

- diarree/ontsteking van de dikke darm
- huiduitslag
- veranderingen in het aantal witte bloedcellen
- infecties
- koorts

Uit bloedonderzoek kan ook het volgende blijken:

- verhoogde bloedspiegels van leverenzymen

Vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen bij maximaal 1 op de 10 personen voorkomen)

- longontsteking
- leverschade

Uit bloedonderzoek kan ook het volgende blijken:

- verhoogde bloedspiegels van vetten

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof in dit middel is** idelalisib. Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg idelalisib.

- **De andere stoffen in dit middel zijn:**

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose (E463), croscarmellose-natrium, natriumzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat.

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (E1203), macrogol 3350 (E1521), titaniumdioxide (E171), talk (E553B), zonnegeel FCF (E110) (zie rubriek 2, *Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?*).

Hoe ziet Zydelig eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De filmomhulde tabletten zijn oranje, ovale tabletten met aan de ene kant “GSI” en aan de andere kant “100” gegraveerd.

De volgende verpakking is verkrijgbaar: doos met 1 plastic fles à 60 filmomhulde tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
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 SRL-BV
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 (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Zydelig 150 mg filmomhulde tabletten idelalisib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zydelig en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zydelig en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Zydelig is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof idelalisib bevat. Het werkt door het blokkeren van de effecten van een enzym dat betrokken is bij de vermenigvuldiging en overleving van bepaalde witte bloedcellen genaamd lymfocyten. Omdat dit enzym in bepaalde kwaadaardige witte bloedcellen overactief is geworden, doodt en vermindert Zydelig het aantal kankercellen door dit enzym te blokkeren.

Zydelig kan worden gebruikt voor de behandeling van twee verschillende soorten kanker bij volwassenen:

Chronische lymfatische leukemie

Chronische lymfatische leukemie (CLL) is een kanker van een type witte bloedcel genaamd B-lymfocyten. Bij deze ziekte vermenigvuldigen de lymfocyten zich te snel en leven ze te lang, zodat er te veel van deze cellen in het bloed circuleren.

Bij CLL wordt behandeling met Zydelig gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel (rituximab) bij patiënten die bepaalde hoogrisicofactoren hebben of bij patiënten bij wie de kanker is teruggekomen na ten minste één eerdere behandeling.

Folliculair lymfoom

Folliculair lymfoom (FL) is een kanker van een type witte bloedcel genaamd B-lymfocyten. Bij folliculair lymfoom vermenigvuldigen de B-lymfocyten zich te snel en leven ze te lang, zodat er te veel van deze cellen in de lymfeklieren aanwezig zijn. Bij FL wordt Zydelig als op zichzelf staand middel gebruikt bij patiënten bij wie de kanker niet reageerde op twee eerdere behandelingen tegen kanker.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
→ **Neem contact op met uw arts** als dit voor u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt. Vertel het uw arts:

- als u leverproblemen heeft
- als u andere medische aandoeningen of ziekten (met name een infectie of koorts) heeft

Ernstige en fatale infecties zijn voorgekomen bij patiënten die Zydelig innemen. U moet een aanvullend geneesmiddel innemen dat uw arts heeft voorgeschreven terwijl u Zydelig gebruikt om één soort infectie te voorkomen. Uw arts zal u regelmatig controleren op tekenen van een infectie. Vertel het uw arts onmiddellijk als u ziek wordt (met name met koorts, hoest of ademhalingsproblemen) terwijl u Zydelig gebruikt.

Laat het uw arts onmiddellijk weten als u of iemand anders bij u het volgende opmerkt: geheugenverlies, moeite met denken, moeite met lopen of verlies van het gezichtsvermogen – deze verschijnselen kunnen het gevolg zijn van een zeer zeldzame, maar ernstige herseninfectie die dodelijk kan zijn (progressieve multifocale leukencefalopathie of PML).

Vóór en tijdens behandeling met Zydelig **is regelmatig bloedonderzoek noodzakelijk**. Dit is om te controleren of u geen infectie heeft, of uw lever goed werkt en of uw bloedwaarden normaal zijn. Indien nodig, is het mogelijk dat uw arts beslist om de behandeling een tijdje te stoppen, voordat de behandeling met dezelfde of een lagere dosis opnieuw wordt gestart. Uw arts kan ook beslissen om de behandeling met Zydelig definitief te stoppen.

Zydelig kan ernstige diarree veroorzaken. Vertel het uw arts onmiddellijk als de eerste tekenen van diarree optreden.

Zydelig kan longontsteking veroorzaken. Vertel het uw arts onmiddellijk:

- als u een nieuwe of ergere hoest heeft
- als u kortademig bent of moeilijk kunt ademen

Aandoeningen met ernstige blaarvorming op de huid waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld in verband met de behandeling met idelalisib. Stop met het gebruik van idelalisib en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de klachten opmerkt die in rubriek 4 zijn beschreven.

Vertel het uw arts onmiddellijk:

- als uw huid rood wordt of blaarvorming vertoont
- als de slijmvliezen van uw mond, keel, neus, geslachtsdelen en/of ogen zwellen of blaarvorming vertonen

Uit laboratoriumtests kan naar voren komen dat u in de eerste weken van de behandeling een hoger aantal witte bloedcellen (lymfocyten genoemd) in uw bloed heeft. Dit is volgens verwachting en kan enkele maanden duren. Het betekent in het algemeen niet dat uw bloedkanker erger wordt. Vóór of tijdens de behandeling met dit middel controleert uw arts uw bloed en in zeldzame gevallen zal hij of zij besluiten om u een ander geneesmiddel te geven. Weet u niet precies wat de resultaten van de tests betekenen? Vraag het aan uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar omdat het niet is onderzocht bij deze leeftijdsgroep.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Zydelig mag niet worden gebruikt met andere geneesmiddelen, behalve wanneer uw arts u heeft verteld dat dit veilig is.

Neemt u naast Zydelig nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts. Dit is uiterst belangrijk, omdat het gelijktijdige gebruik van meer dan één geneesmiddel hun effect kan versterken of afzwakken.

Inname van Zydelig met bepaalde geneesmiddelen kan ertoe leiden dat deze geneesmiddelen niet goed werken of dat bijwerkingen verergeren. Vertel het met name uw arts als u een van de volgende middelen inneemt:

- **alfuzosine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om een vergrote prostaat te behandelen
- **dabigatran, warfarine**, geneesmiddelen die worden gebruikt om het bloed dunner te maken
- **amiodaron, bepridil, disopyramide, lidocaïne, kinidine**, geneesmiddelen die worden gebruikt om hartaandoeningen te behandelen
- **dihydro-ergotamine, ergotamine**, geneesmiddelen die worden gebruikt om migraine te behandelen
- **cisapride**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om bepaalde maagklachten te verlichten
- **pimozide**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om ongewone gedachten of gevoelens te behandelen
- **midazolam, triazolam**, om u te helpen met slapen en/of om angst te verlichten, bij inname via de mond
- **quetiapine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om schizofrenie, bipolaire stoornis en depressie in engere zin (MDD) te behandelen
- **amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine**, geneesmiddelen die worden gebruikt om hoge bloeddruk en hartaandoeningen te behandelen
- **bosentan**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie te behandelen
- **sildenafil, tadalafil**, geneesmiddelen die worden gebruikt om impotentie en pulmonale hypertensie, een longziekte die het ademen bemoeilijkt, te behandelen
- **budesonide, fluticason**, geneesmiddelen die worden gebruikt om hooikoorts en astma te behandelen, en **salmeterol**, dat wordt gebruikt om astma te behandelen
- **rifabutine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om bacteriële infecties zoals tuberculose te behandelen
- **itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol**, geneesmiddelen die worden gebruikt om schimmelinfecties te behandelen
- **boceprevir, telaprevir**, geneesmiddelen die worden gebruikt om hepatitis C te behandelen
- **carbamazepine, S-mefenytoïne, fenytoïne**, geneesmiddelen die worden gebruikt om epileptische aanvallen te voorkomen
- **rifampicine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om tuberculose en andere infecties te voorkomen en te behandelen
- **St. Janskruid** (*Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt voor depressie en angst
- **alfentanil, fentanyl, methadon, buprenorfine/naloxon**, geneesmiddelen die worden gebruikt voor pijnverlichting
- **ciclosporine, sirolimus, tacrolimus**, geneesmiddelen die worden gebruikt om na een transplantatie de immuunrespons (natuurlijke afweer) van uw lichaam te regelen
- **colchicine**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om jicht te behandelen

- **trazodon**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om depressie te behandelen
- **bupiron, clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, geneesmiddelen die worden gebruikt om zenuwstelselstoornissen te behandelen
- **dasatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastine, vincristine**, geneesmiddelen die worden gebruikt om kanker te behandelen
- **orale of geïmplanteerde hormonale anticonceptiva**, worden gebruikt om zwangerschap te voorkomen
- **claritromycine, telitromycine**, geneesmiddelen die worden gebruikt om bacteriële infecties te behandelen
- **atorvastatine, lovastatine, simvastatine**, geneesmiddelen die worden gebruikt om cholesterol te verlagen

Zydelig kan worden voorgeschreven in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van CLL. Het is erg belangrijk dat u ook de bijsluiters leest die met deze geneesmiddelen worden meegeleverd.

Heeft u nog vragen over een van uw geneesmiddelen? Neem dan contact op met uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zydelig mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.** Er is geen informatie over de veiligheid van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen.
- **Gebruik een betrouwbare anticonceptiemethode** om te voorkomen dat u zwanger wordt terwijl u wordt behandeld met Zydelig en tot 1 maand na uw laatste behandeling.
- **Zydelig kan ertoe leiden dat “de pil” (de anticonceptiepil) en geïmplanteerde hormonale anticonceptiva minder goed werken.** U moet ook een barrièremethode als anticonceptie gebruiken, zoals condooms of het “spiraaltje”, terwijl u Zydelig inneemt en tot 1 maand na uw laatste behandeling.
- **Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt.**

U mag geen borstvoeding geven terwijl u Zydelig gebruikt. Als u momenteel borstvoeding geeft, neem dan contact op met uw arts voordat u start met de behandeling. Het is niet bekend of de werkzame stof in Zydelig in de moedermelk terechtkomt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Zydelig uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken beïnvloedt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is tweemaal per dag 150 mg via de mond. Uw arts kan echter deze dosering verlagen tot tweemaal per dag 100 mg als u bepaalde bijwerkingen ondervindt.

Zydelig kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Slik de tablet in zijn geheel in. Kauw niet op de tablet of maak de tablet niet fijn. Vertel het uw arts als u problemen heeft met het doorslikken van de tabletten.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis van Zydelig heeft ingenomen, is het mogelijk dat u een grotere kans heeft op bijwerkingen van dit geneesmiddel (zie rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen*).

Raadpleeg uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de fles en deze bijsluiters bij de hand, zodat u makkelijk kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Zorg ervoor dat u geen dosis Zydelig overslaat. Als u een dosis heeft overgeslagen en dit binnen 6 uur ontdekt, neem dan de overgeslagen dosis onmiddellijk in. Neem daarna uw volgende dosis volgens het normale schema in. Als u een dosis heeft overgeslagen en dit na meer dan 6 uur ontdekt, wacht en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.

Stop niet met het innemen van Zydelig

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, behalve wanneer uw arts u vertelt dat u moet stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn.

STOP met het innemen van Zydelig en roep onmiddellijk medische hulp in in de volgende gevallen:

- als er sprake is van roodachtige plekken op de romp, kleine begrensde huidverkleuringen, vaak met blaren in het midden, huidafschilfering, zweren in de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Deze ernstige huiduitslag wordt mogelijk voorafgegaan door koorts en griepachtige klachten (Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse);
- als er sprake is van wijdverspreide uitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (DRESS-syndroom).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen bij meer dan 1 op de 10 personen voorkomen)

- diarree/ontsteking van de dikke darm
- huiduitslag
- veranderingen in het aantal witte bloedcellen
- infecties
- koorts

Uit bloedonderzoek kan ook het volgende blijken:

- verhoogde bloedspiegels van leverenzymen

Vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen bij maximaal 1 op de 10 personen voorkomen)

- longontsteking
- leverschade

Uit bloedonderzoek kan ook het volgende blijken:

- verhoogde bloedspiegels van vetten

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof in dit middel is** idelalisib. Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg idelalisib.

- **De andere stoffen in dit middel zijn:**

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose (E463), croscarmellose-natrium, natriumzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat.

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (E1203), macrogol 3350 (E1521), titaniumdioxide (E171), talk (E553B), rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Zydelig eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De filmomhulde tabletten zijn roze, ovale tabletten met aan de ene kant “GSI” en aan de andere kant “150” gegraveerd.

De volgende verpakking is verkrijgbaar: doos met 1 plastic fles à 60 filmomhulde tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
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

Slovenija

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

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

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 (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.