

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zydelig 100 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg idelalisib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 0,1 mg paraoransje (E110) (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Oransje, oval, filmdrasjert tablett med målene 9,7 mm ganger 6,0 mm, merket med "GSI" på den ene siden og "100" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zydelig er indisert i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL):

- som har fått minst én behandling tidligere (se pkt. 4.4), eller
- som førstelinjebehandling ved 17p-delesjon eller *TP53*-mutasjon hos pasienter som ikke er egnet for noen andre behandlinger (se pkt. 4.4).

Zydelig er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med follikulært lymfom (FL) som er refraktære overfor to tidligere behandlingslinjer (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Zydelig bør utføres av en lege med erfaring i bruken av kreftlegemidler.

Dosering

Den anbefalte dosen er 150 mg idelalisib to ganger daglig. Behandlingen skal fortsette til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Dersom pasienten glemmer en dose med Zydelig i inntil 6 timer etter tidspunktet dosen vanligvis tas, bør pasienten ta den uteglemte dosen så fort som mulig og gjenoppta normal doseringsplan. Dersom en pasient glemmer en dose i mer enn 6 timer, bør pasienten ikke ta den uteglemte dosen, men heller fortsette med den vanlige doseringsplanen.

Dosejustering

Forhøyede levertransaminaser

Behandling med Zydelig må holdes tilbake hvis det oppstår forhøyede aminotransferaser av grad 3 eller 4 (alaninaminotransferase [ALAT] / aspartataminotransferase [ASAT] > 5 x øvre normalgrense [ULN; *upper limit of normal*]). Når verdien har returnert til grad 1 eller lavere (ALAT/ASAT ≤ 3 x ULN), kan behandlingen gjenopptas med 100 mg to ganger daglig.

Hvis dette ikke oppstår igjen, kan dosen økes igjen til 150 mg to ganger daglig etter den behandlende legens vurdering.

Hvis dette oppstår igjen, må behandling med Zydelig tilbakeholdes til verdien returnerer til grad 1 eller lavere, og da kan det vurderes å starte igjen med 100 mg to ganger daglig etter legens vurdering (se pkt. 4.4 og 4.8).

Diaré/kolitt

Behandling med Zydelig må holdes tilbake hvis det oppstår diaré/kolitt av grad 3 eller 4. Når diaré/kolitt har returnert til grad 1 eller lavere, kan behandlingen gjenopptas med 100 mg to ganger daglig. Hvis diaré/kolitt ikke oppstår igjen, kan dosen økes igjen til 150 mg to ganger daglig etter den behandlende legens vurdering (se pkt. 4.8).

Pneumonitt

Behandling med Zydelig må holdes tilbake hvis det foreligger mistanke om pneumonitt. Så snart pneumonitt har opphørt, og hvis ny behandling er egnet, kan det vurderes å gjenoppta behandlingen med 100 mg to ganger daglig. Behandling med Zydelig må seponeres permanent ved moderat eller alvorlig symptomatisk pneumonitt eller organiserende pneumoni (se pkt. 4.4 og 4.8).

Utslett

Behandling med Zydelig må holdes tilbake hvis det oppstår utslett av grad 3 eller 4. Når utslettet har returnert til grad 1 eller lavere, kan behandlingen gjenopptas med 100 mg to ganger daglig. Hvis utslettet ikke oppstår igjen, kan dosen økes igjen til 150 mg to ganger daglig etter den behandlende legens vurdering (se pkt. 4.8).

Nøytropeni

Behandling med Zydelig skal holdes tilbake hos pasienter mens absolutt nøytrofiltall (ANC) er lavere enn 500 per mm^3 . ANC skal overvåkes minst ukentlig til ANC er ≥ 500 per mm^3 , deretter kan behandlingen gjenopptas ved 100 mg to ganger daglig (se pkt. 4.4).

ANC 1000 til $< 1500/\text{mm}^3$	ANC 500 til $< 1000/\text{mm}^3$	ANC $< 500/\text{mm}^3$
Oppretthold Zydelig-dosering.	Oppretthold Zydelig-dosering. Overvåk ANC minst ukentlig.	Seponer Zydelig-dosering. Overvåk ANC minst ukentlig til ANC $\geq 500/\text{mm}^3$, deretter kan Zydelig-dosering gjenopptas ved 100 mg to ganger daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen spesifikk dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig ved oppstart av behandling med Zydelig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon, men intensivt overvåking av bivirkningene anbefales (se pkt. 4.4 og 5.2).

Det foreligger utilstrekkelige data for å kunne gi doseringsanbefalinger for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Derfor anbefales det å utvise forsiktighet når Zydelig administreres til denne populasjonen, og intensivt overvåking av bivirkningene anbefales (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Zydelig hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Zydelig er til oral bruk. Pasienten bør få beskjed om å svelge tablettene hel. Den filmdrasjerte tablettene skal ikke tygges eller knuses. Den filmdrasjerte tablettene kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige infeksjoner

Behandling med Zydelig skal ikke initieres hos pasienter med tegn på pågående systemisk bakterie-, sopp- eller virusinfeksjon.

Alvorlige og dødelige infeksjoner har forekommet med idelalisib, inkludert opportunistiske infeksjoner som *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PJP) og cytomegalovirus (CMV). Alle pasienter skal derfor gis forebyggende behandling mot PJP gjennom hele behandlingsforløpet med idelalisib og i en periode på 2 til 6 måneder etter seponering. Varigheten av forebyggende behandling etter behandling med idelalisib skal baseres på klinisk vurdering og kan ta hensyn til pasientens risikofaktorer, som for eksempel samtidig behandling med kortikosteroider og vedvarende nøytropeni (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for respiratoriske tegn og symptomer gjennom hele behandlingen. Pasienter skal rådes til umiddelbart å rapportere nye luftveissymptomer.

Regelmessig klinisk overvåking og laboratorieovervåking for CMV-infeksjon anbefales hos pasienter med positiv CMV-serologi ved starten av behandlingen med idelalisib eller ved påvist sykehistorie med CMV-infeksjon. Pasienter med CMV-viremi uten assosierte kliniske tegn på CMV-infeksjon skal overvåkes nøye. For pasienter med påvist CMV-viremi og kliniske tegn på CMV-infeksjon skal det vurderes å avbryte behandlingen med idelalisib til infeksjonen har gitt seg. Hvis fordelene med å gjenoppta behandlingen med idelalisib vurderes til å veie opp for risikoene, bør det vurderes å administrere preventiv CMV-behandling.

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt rapportert etter bruk av idelalisib i sammenheng med tidligere eller samtidige immunsuppressive behandlinger som har blitt forbundet med PML. Leger skal vurdere PML i differensialdiagnosen hos pasienter med nye eller forverrede nevrologiske, kognitive eller atferdsrelaterte tegn eller symptomer. Hvis PML mistenkes, skal det utføres egnede diagnostiske evalueringer, og behandling seponeres til PML er utelukket. Hvis det foreligger tvil, skal det vurderes å henvise til en nevrolog og egnede diagnostiske tiltak for PML, inkludert MR-skann fortrinnsvis med kontrastvæske, testing av cerebrospinalvæske (CSF) for JC-virus-DNA og gjentatte nevrologiske undersøkelser.

Nøytropeni

Nøytropeni av grad 3 eller 4 som har oppstått som følge av behandlingen, inkludert febril nøytropeni, har forekommet hos pasienter behandlet med idelalisib. Blodbildet skal overvåkes hos alle pasienter minst hver 2. uke i de første 6 månedene av behandlingen med idelalisib, og minst ukentlig hos pasienter mens ANC er lavere enn 1000 per mm³ (se pkt. 4.2).

Hepatotoksisitet

Forhøyet ALAT og ASAT av grad 3 og 4 (> 5 x ULN) har blitt observert i kliniske studier av idelalisib. Det har også blitt rapportert om hepatocellulær skade, inkludert leversvikt. Økninger av levertransaminaser ble som regel observert innen de første 12 ukene av behandling og var reversible ved doseavbrudd (se pkt. 4.2). Hos pasienter som gjenopptok idelalisib ved en lavere dose, hadde

26 % tilbakefall av forhøyet ALAT/ASAT. Behandling med Zydelig må holdes tilbake ved forhøyet ALAT/ASAT grad 3 eller 4, og leverfunksjonen må overvåkes. Behandling kan gjenopptas ved en lavere dose når verdiene har returnert til grad 1 eller lavere (ALAT/ASAT $\leq 3 \times$ ULN).

ALAT, ASAT og totalbilirubin må måles hos alle pasienter hver annen uke i de tre første månedene av behandlingen, deretter som klinisk indisert. Hvis det observeres forhøyet ALAT og/eller ASAT av grad 2 eller høyere, må pasientens ALAT, ASAT og totalbilirubin måles ukentlig til verdiene returnerer til grad 1 eller lavere.

Diaré/kolitt

Tilfeller av alvorlig legemiddelrelatert kolitt forekom relativt sent (måneder) etter behandlingsstart, noen ganger med rask forverring, men opphørte etter noen få uker med doseavbrudd og ytterligere symptomatisk behandling (f.eks. antiinflammatoriske midler, som budesonid i enteroformulering).

Det foreligger svært begrenset erfaring med behandling av pasienter som har en historie med inflammatorisk tarmsykdom.

Pneumonitt og organiserende pneumoni

Tilfeller av pneumonitt og organiserende pneumoni (noen ganger med fatalt resultat) har blitt rapportert med idelalisib. Hos pasienter med alvorlige lungehendelser skal idelalisib avbrytes og pasienten vurderes for en forklarende etiologi. Hvis enten moderat eller alvorlig symptomatisk pneumonitt eller organiserende pneumoni diagnostiseres, skal egnet behandling iverksettes og idelalisib seponeres permanent.

Alvorlige hudreaksjoner

Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har forekommet med idelalisib. Tilfeller av SJS og TEN med dødelig utgang har blitt rapportert når idelalisib ble administrert samtidig med andre legemidler forbundet med disse syndromene. Hvis det foreligger mistanke om SJS, TEN eller DRESS, skal idelalisib avbrytes, og pasienten vurderes og behandles i henhold til dette. Idelalisib skal seponeres permanent hvis en av diagnosene SJS, TEN eller DRESS bekreftes.

CYP3A-induktorer

Idelalisibeksponering kan reduseres ved samtidig administrasjon med CYP3A-induktorer som rifampicin, fenytoin, johannesurt (*Hypericum perforatum*) eller karbamazepin. Ettersom en reduksjon i plasmakonsentrasjonen til idelalisib kan føre til redusert effekt, skal samtidig administrasjon av Zydelig med moderate eller sterke CYP3A-induktorer unngås (se pkt. 4.5).

CYP3A-substrater

Den primære metabolitten til idelalisib, GS-563117, er en sterk hemmer av CYP3A4. Derfor har idelalisib potensiale til interaksjoner med legemidler som metaboliseres av CYP3A, noe som kan føre til økt konsentrasjon av andre legemidler i serum (se pkt. 4.5). Når idelalisib administreres samtidig med andre legemidler, må preparatomtalen for det andre legemidlet konsulteres med tanke på anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon med hemmere av CYP3A4. Samtidig behandling med idelalisib og CYP3A-substrater med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (f.eks. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihydroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam) bør unngås, og det bør om mulig brukes alternative legemidler som er mindre sensitive overfor hemming av CYP3A4.

Nedsatt leverfunksjon

Intensivert overvåking av bivirkninger anbefales hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, ettersom det forventes at eksponeringen øker i denne populasjonen, særlig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Ingen pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon ble inkludert i kliniske studier med idelalisib. Det anbefales å utvise forsiktighet når Zydelig administreres til denne populasjonen.

Kronisk hepatitt

Idelalisib har ikke blitt studert hos pasienter med kronisk aktiv hepatitt, herunder virushepatitt. Det må utvises forsiktighet når Zydelig administreres til pasienter med aktiv hepatitt.

Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide må bruke svært sikker prevensjon mens de tar idelalisib og i 1 måned etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 4.6). Kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler, bør bruke en barrieremetode som tilleggsprevensjon, ettersom det per i dag ikke er kjent om idelalisib kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler.

Hjelpestoffer

Zydelig inneholder azofargestoffet paraoransje (E110), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Idelalisib metaboliseres hovedsakelig via aldehydoksidasen, og i mindre grad via CYP3A og glukuronidering (UGT1A4). Den primære metabolitten er GS-563117, som ikke er farmakologisk aktiv. Idelalisib og GS-563117 er substrater av P-gp og BCRP.

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til idelalisib

CYP3A-induktorer

I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie fant man at samtidig administrasjon av en enkeltdose på 150 mg idelalisib og rifampicin (en sterk CYP3A-induktor), resulterte i en reduksjon av AUC_{inf} på ~75 % for idelalisib. Samtidig administrasjon av Zydelig med moderate eller sterke CYP3A-induktorer som rifampicin, fenytoin, johannesurt eller karbamazepin skal unngås, da det kan føre til redusert effekt (se pkt. 4.4).

CYP3A/P-gp-hemmere

I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie fant man at samtidig administrasjon av en enkeltdose på 400 mg idelalisib og 400 mg ketokonazol (en sterk CYP3A-, P-gp- og BCRP-hemmer) én gang daglig, resulterte i en økning i C_{max} på 26 % og en økning i AUC_{inf} på 79 % for idelalisib. Ingen justering av startdosen av idelalisib er ansett som nødvendig ved samtidig administrasjon med CYP3A-/P-gp-hemmere, men intensivt overvåking av bivirkninger anbefales.

Effekten av idelalisib på farmakokinetikken til andre legemidler

CYP3A-substrater

Den primære metabolitten til idelalisib, GS-563117, er en sterk hemmer av CYP3A. I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie fant man at samtidig administrasjon av idelalisib og midazolam (et sensitivt CYP3A-substrat), resulterte i en økning i C_{max} på ~140 % og en økning i AUC_{inf} på ~440 % for midazolam. Grunnen til dette er CYP3A-hemmingen forårsaket av GS-563117. Samtidig administrasjon av idelalisib og CYP3A-substrater kan øke deres systemiske eksponering og øke eller forlenge deres terapeutiske aktivitet og bivirkninger. *In vitro* var hemmingen av CYP3A4 irreversibel, og gjenopprettelse av normal enzymaktivitet forventes derfor å ta flere dager etter at administrasjon av idelalisib er avsluttet.

Mulige interaksjoner mellom idelalisib og samtidig administrerte legemidler som er CYP3A-substrater, er angitt i tabell 1 (økning vises med "↑"). Denne listen er ikke fullstendig og er kun ment som en veiledning. Prinsipielt skal preparatomtalen for det andre legemidlet konsulteres med tanke på anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon av CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.4).

Tabell 1: Interaksjoner mellom idelalisib og andre legemidler som er CYP3A-substrater

Legemiddel	Forventet effekt av idelalisib på legemiddelnivå	Klinisk anbefaling vedrørende samtidig administrasjon med idelalisib
ALFA-1-ADRENORESEPTORANTAGONISTER		
Alfuzosin	↑ serumkonsentrasjon	Idelalisib bør ikke administreres samtidig med alfuzosin.
ANALGETIKA		
Fentanyl, alfentanil, metadon, buprenorfin/nalokson	↑ serumkonsentrasjon	Nøye overvåking av bivirkninger (f.eks. respirasjonsdepresjon, sedasjon) anbefales.
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron, kinidin	↑ serumkonsentrasjon	Idelalisib bør ikke administreres samtidig med amiodaron eller kinidin.
Bepridil, disopyramid, lidokain	↑ serumkonsentrasjon	Klinisk overvåking anbefales.
MIDLER MOT KREFT		
Tyrosinkinasehemmere som dasatinib og nilotinib, også vinkristin og vinblastin	↑ serumkonsentrasjon	Nøye overvåking av toleransen overfor disse midlene mot kreft anbefales.
ANTIKOAGULANTER		
Warfarin	↑ serumkonsentrasjon	Det anbefales å overvåke internasjonalt standardisert skala (INR) ved samtidig administrasjon og etter avslutning av behandlingen med idelalisib.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin	↑ serumkonsentrasjon	Legemiddelnivået av antiepileptika bør overvåkes.
ANTIDEPRESSIVA		
Trazodon	↑ serumkonsentrasjon	Nøye dosetitrering av antidepressivet og overvåking av respons på antidepressivet anbefales.
GIKTMIDLER		
Kolkisin	↑ serumkonsentrasjon	Dosereduksjon av kolkisin kan være nødvendig. Idelalisib bør ikke administreres samtidig med kolkisin til pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.
ANTIHYPERTENSIVA		
Amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nikardipin	↑ serumkonsentrasjon	Klinisk overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales.
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	↑ serumkonsentrasjon	Klinisk overvåking anbefales.
Antimykobakterielle midler		
Rifabutin	↑ serumkonsentrasjon	Nøyere overvåking av bivirkninger knyttet til rifabutin, herunder nøytropeni og uveitt, anbefales.
HCV-proteasehemmere		
Boceprevir, telaprevir	↑ serumkonsentrasjon	Klinisk overvåking anbefales.

Legemiddel	Forventet effekt av idelalisib på legemiddelnivå	Klinisk anbefaling vedrørende samtidig administrasjon med idelalisib
Makrolidantibiotika		
Klaritromycin, telitromycin	↑ serumkonsentrasjon	Det kreves ingen dosejustering av klaritromycin hos pasienter med normal nyrefunksjon eller lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] 60-90 ml/min). Klinisk overvåking anbefales hos pasienter med CrCl < 90 ml/min. Hos pasienter med CrCl < 60 ml/min, bør alternative antibakterielle midler vurderes. Klinisk overvåking anbefales for telitromycin.
ANTIPSYKOTIKA/NEVROLEPTIKA		
Kvetiapin, pimoqid	↑ serumkonsentrasjon	Idelalisib bør ikke administreres samtidig med kvetiapin eller pimoqid. Alternative legemidler som olanzapin kan vurderes.
ENDOTELINRESEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	↑ serumkonsentrasjon	Det skal utvises varsomhet, og pasientene skal observeres nøye med tanke på bosentanrelatert tokisistet.
ERGOTALKALOIDER		
Ergotamin, dihydroergotamin	↑ serumkonsentrasjon	Idelalisib bør ikke administreres samtidig med ergotamin eller dihydroergotamin.
MIDLER SOM REGULERER GASTROINTESTINAL MOTILITET		
Cisaprid	↑ serumkonsentrasjon	Idelalisib bør ikke administreres samtidig med cisaprid.
GLUKOKORTIKOIDER		
Inhalerte/nasale kortikosteroider: Budesonid, flutikason	↑ serumkonsentrasjon	Klinisk overvåking anbefales.
Oral budesonid	↑ serumkonsentrasjon	Klinisk overvåking anbefales med tanke på tegn/symptomer på økte kortikosteroideffekter.
HMG-COA-REDUKTASEHEMMERE		
Lovastatin, simvastatin	↑ serumkonsentrasjon	Idelalisib bør ikke administreres samtidig med lovastatin eller simvastatin.
Atorvastatin	↑ serumkonsentrasjon	Klinisk overvåking anbefales, og lavere startdose med atorvastatin kan vurderes. Alternativt kan det vurderes å gå over til pravastatin, rosuvastatin, eller pitavastatin.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin, sirolimus, takrolimus	↑ serumkonsentrasjon	Terapeutisk overvåking anbefales.

Legemiddel	Forventet effekt av idelalisib på legemiddelnivå	Klinisk anbefaling vedrørende samtidig administrasjon med idelalisib
INHALERT BETAAGONIST		
Salmeterol	↑ serumkonsentrasjon	Samtidig administrasjon av salmeterol og idelalisib anbefales ikke. Kombinasjonen kan føre til økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger tilknyttet salmeterol, herunder forlengelse av QT-intervallet, palpitasjoner og sinustakykardi.
FOSFODIESTERASEHEMMERE		
Sildenafil	↑ serumkonsentrasjon	Ved pulmonal arteriell hypertensjon: Idelalisib bør ikke administreres samtidig med sildenafil.
Tadalafil	↑ serumkonsentrasjon	Det skal utvises forsiktighet, herunder vurdering av dosereduksjon, ved samtidig administrasjon av tadalafil og idelalisib. Ved erektil dysfunksjon:
Sildenafil, tadalafil	↑ serumkonsentrasjon	Det må utvises spesiell varsomhet, og dosereduksjon bør vurderes når sildenafil eller tadalafil foreskrives sammen med idelalisib, og det må utføres nøyere overvåking av bivirkninger.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (oralt), triazolam	↑ serumkonsentrasjon	Idelalisib bør ikke administreres samtidig med midazolam (oralt) eller triazolam.
Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ serumkonsentrasjon	Det anbefales å overvåke konsentrasjonen av sedativa/hypnotika, og dosereduksjon bør vurderes.

CYP2C8-substrater

Idelalisib både hemmet og induerte CYP2C8 *in vitro*, men det er ikke kjent om dette kan overføres til en *in vivo*-effekt på CYP2C8-substrater. Varsomhet anbefales dersom Zydelig brukes sammen med legemidler med smal terapeutisk indeks, som er substrater av CYP2C8 (paklitaksel).

Substrater av induerbare enzymer (f.eks. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 og UGT)

In vitro var idelalisib en induktor av flere ulike enzymer, og risiko for redusert eksponering med påfølgende redusert effekt av substrater av induerbare enzymer som CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 og UGT, kan ikke utelukkes. Varsomhet anbefales dersom Zydelig brukes sammen med legemidler med smal terapeutisk indeks, som er substrater av disse enzymene (warfarin, fenytoin, S-mefenytoin).

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

Samtidig administrasjon av flere doser med idelalisib 150 mg to ganger daglig til friske forsøkspersoner gav sammenlignbare eksponeringer for rosuvastatin (AUC 90 % KI: 87, 121) og digoksin (AUC 90 % KI: 98, 111), hvilket indikerer at idelalisib ikke gir relevant hemming av BCRP, OATP1B1/1B3 eller systemisk P-gp. En risiko for hemming av P-gp i den gastrointestinale kanalen,

som kan føre til økt eksponering for sensitive substrater for intestinal P-gp som dabigatraneteksilat, kan ikke utelukkes.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide / prevensjon

Basert på funn hos dyr kan idelalisib skade fosteret. Kvinner skal unngå å bli gravide mens de tar Zydelig og i inntil 1 måned etter at behandlingen er avsluttet. Kvinner som kan bli gravide må bruke svært sikker prevensjon mens de tar Zydelig og i 1 måned etter at behandlingen er avsluttet. Det er per i dag ikke kjent om idelalisib kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler, og derfor bør kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler, bruke en barrieremetode som tilleggsprevensjon.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av idelalisib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Zydelig er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om idelalisib og metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming skal opphøre ved behandling med Zydelig.

Fertilitet

Det finnes ingen data om påvirkningen av idelalisib på fertilitet hos mennesker. Studier på dyr indikerer potensiale for skadelige effekter av idelalisib på fertilitet og fosterutvikling (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zydelig har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Vurdering av bivirkninger er basert på to fase 3-studier (studie 312-0116 og studie 312-0119) og seks fase 1- og 2-studier. Studie 312-0116 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie der 110 forsøkspersoner med tidligere behandlet KLL fikk idelalisib + rituksimab. I tillegg gikk 86 forsøkspersoner fra denne studien, som ble randomisert til å få placebo + rituksimab, videre til å få idelalisib som eneste legemiddel i en utvidet studie (studie 312-0117). Studie 312-0119 var en randomisert, kontrollert, åpen studie der 173 forsøkspersoner med tidligere behandlet KLL fikk idelalisib + ofatumumab. I fase 1- og 2-studiene vurderte man sikkerheten av idelalisib hos totalt 536 forsøkspersoner med hematologiske maligniteter, inkludert 400 forsøkspersoner som fikk idelalisib (hvilken som helst dose) som eneste legemiddel og 136 forsøkspersoner som fikk idelalisib i kombinasjon med et anti-CD20 monoklonalt antistoff (rituksimab eller ofatumumab).

Bivirkningstabell

Bivirkningene som ble rapportert for idelalisib alene eller i kombinasjon med anti-CD20 monoklonale antistoffer (rituksimab eller ofatumumab) er angitt i tabell 2. Bivirkninger er oppført etter organklasser og frekvens. Frekvenser er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos forsøkspersoner med hematologiske maligniteter som fikk idelalisib og etter markedsføring

Reaksjon	Alle grader	Grad ≥ 3
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		
Infeksjoner (herunder <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoni og CMV)*	Svært vanlige	Svært vanlige
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		
Nøytropeni	Svært vanlige	Svært vanlige
Lymfocytose**	Svært vanlige	Svært vanlige
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		
Pneumonitt	Vanlige	Vanlige
Organiserende pneumoni****	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		
Diaré/kolitt	Svært vanlige	Svært vanlige
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>		
Økte transaminaser	Svært vanlige	Svært vanlige
Hepatocellulær skade	Vanlige	Vanlige
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		
Utslett***	Svært vanlige	Vanlige
Stevens-Johnson syndrom/ toksisk epidermal nekrolyse****	Sjeldne	Sjeldne
Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)****	Ikke kjent	Ikke kjent
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>		
Pyreksi	Svært vanlige	Vanlige
<i>Undersøkelser</i>		
Forhøyede triglyserider	Svært vanlige	Vanlige

* Omfatter både opportunistiske infeksjoner og bakterie- og virusinfeksjoner som pneumoni, bronkitt og sepsis.

** Idelalisib-indusert lymfocytose bør ikke betraktes som progressiv sykdom ved mangel på andre kliniske funn (se pkt. 5.1).

*** Omfatter de foretrukne termene generalisert eksfoliativ dermatitt, legemiddelutslett, utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett, vesikulært utslett, papel, hudplakk og eksfoliativt utslett.

**** Observert i data etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner (se pkt. 4.4)

Høyere frekvens av infeksjoner generelt, herunder infeksjoner av grad 3 og 4, ble observert i idelalisibgruppene sammenlignet med kontrollgruppene i kliniske studier. Hyppigst var infeksjoner i respirasjonssystemet og septiske hendelser. I mange tilfeller ble ikke patogenet identifisert, men både konvensjonelle og opportunistiske patogener, herunder PJP og CMV, var blant de som ble identifisert. Nesten alle PJP-infeksjoner, herunder dødelige tilfeller, oppstod ved manglende forebyggende behandling mot PJP. Det har vært tilfeller av PJP etter behandlingen med idelalisib ble stanset.

Utslett

Utslett var stort sett milde til moderate og resulterte i seponering av behandling hos 2,1 % av forsøkspersonene. I studiene 312-0116/0117 og 312-0119 forekom utslett (rapportert som generalisert eksfoliativ dermatitt, legemiddelutslett, utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett, vesikulært utslett, papel og hudplakk) hos 31,1 % av forsøkspersonene som fikk idelalisib + et anti-CD20 monoklonalt antistoff (rituksimab eller ofatumumab), og hos 8,2 % som kun fikk et anti-CD20 monoklonalt antistoff (rituksimab eller ofatumumab). Av disse hadde 5,7 % som fikk idelalisib + et anti-CD20

monoklonalt antistoff (rituksimab eller ofatumumab) og 1,5 % som kun fikk et anti-CD20 monoklonalt antistoff (rituksimab eller ofatumumab) utslett av grad 3, og ingen forsøkspersoner hadde en bivirkning av grad 4. Utslett opphørte som regel ved behandling (f.eks. topiske og/eller orale steroider, difenydramin) og doseavbrudd i alvorlige tilfeller (se pkt. 5.3, fototoksisitet).

Alvorlige hudreaksjoner (se pkt. 4.4)

Det har forekommet tilfeller av SJS, TEN og DRESS når idelalisib ble administrert samtidig med andre legemidler forbundet med disse syndromene (bendamustin, rituksimab, allopurinol, amoksisicillin og sulfametoksazol/trimetoprim). SJS eller TEN oppsto innen én måned etter legemidlene ble gitt i kombinasjon og har medført dødelig utgang.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ved overdosering må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8). Behandling av overdosering med Zydelig består av generelle støttende tiltak, inkludert overvåkning av vitale tegn samt observasjon av den kliniske tilstanden til pasienten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: **L01EM01**

Virkningsmekanisme

Idelalisib hemmer fosfatidylinositol 3-kinase p110 δ (PI3K δ) som er hyperaktiv ved B-cellemaligniteter og er sentral for flere signalveier som driver proliferasjon, overlevelse, målsøking og retensjon av maligne celler i lymfevev og benmarg. Idelalisib er en selektiv hemmer av bindingen av adenosin-5'-trifosfat (ATP) til det katalytiske domenet til PI3K δ , hvilket resulterer i hemming av fosforylering av det viktige sekundære signalmolekylet av lipidtype, fosfatidylinositol, og forhindrer Akt (proteinkinase-B)-fosforylering.

Idelalisib induserer apoptose og hemmer proliferasjon i cellelinjer som stammer fra maligne B-celler og i primære tumorceller. Gjennom hemming av signaloverføring via kjemokinreseptorene CXCR4 og CXCR5 induert av henholdsvis kjemokinene CXCL12 og CXCL13, hemmer idelalisib målsøking og retensjon av maligne B-celler i tumorens mikromiljø, inkludert lymfevev og benmargen.

Det har ikke blitt identifisert noen mekanistiske forklaringer på utviklingen av resistens mot behandling med idelalisib i kliniske studier. Videre undersøkelser av dette temaet i nåværende studier av B-cellemalignitet er ikke planlagt.

Farmakodynamiske effekter

Elektrokardiografi

Effekten av idelalisib (150 mg og 400 mg) på QT/QTc-intervallet ble evaluert i en placebo- og positiv-kontrollert (moksifloksacin 400 mg) overkrysningsstudie med 40 friske forsøkspersoner. Ved en dose på 2,7 ganger den maksimale anbefalte dosen, forlenget idelalisib ikke QT/QTc-intervallet (dvs. < 10 ms).

Lymfocytose

Ved oppstart av idelalisib har det blitt observert en midlertidig økning i lymfocyttall (dvs. ≥ 50 % økning fra baseline og over absolutt lymfocyttall på 5000/mikrol). Dette oppstår hos rundt to tredjedeler av pasienter med CLL som behandles med idelalisib monoterapi og hos en fjerdedel av pasienter med CLL som behandles med idelalisib i kombinasjonsterapi. Isolert lymfocytose oppstår vanligvis i løpet av de første to ukene av idelalisib-behandlingen og er ofte forbundet med redusert lymfadenopati. Den observerte lymfocytosen er en farmakodynamisk effekt og bør ikke betraktes som progressiv sykdom ved mangel på andre kliniske funn.

Klinisk effekt ved kronisk lymfatisk leukemi

Idelalisib i kombinasjon med rituksimab

Studie 312-0116 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie med 220 forsøkspersoner med tidligere behandlet KLL som trengte behandling, men som ikke ble ansett som egnet for cytotoxisk kjemoterapi. Forsøkspersonene ble randomisert 1:1 til 8 sykluser av rituksimab (første syklus med 375 mg/m² kroppsoverflate [BSA; *body surface area*], fulgt av sykluser med 500 mg/m² BSA) i kombinasjon med enten oral placebo to ganger daglig eller idelalisib 150 mg to ganger daglig til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Median alder var 71 år (område: 47 til 92) der 78,2 % av forsøkspersonene var over 65 år. 65,5 % var menn og 90,0 % var hvite. 64,1 % hadde Rai-stadium III eller IV, og 55,9 % hadde Binet-stadium C. De fleste forsøkspersonene hadde negative cytogenetiske prognostiske faktorer: 43,2 % hadde en 17p-kromosomdelesjon og/eller tumor-protein 53 (*TP53*)-mutasjon, og 83,6 % hadde umuterte gener for den variable regionen av tung kjede i immunglobuliner (*IGHV; immunoglobulin heavy chain variable region*). Median tid fra diagnostisering av KLL til randomisering var 8,5 år.

Forsøkspersonene hadde en median kumulativ skår for sykdomsbyrde (CIRS; *Cumulative Illness Rating Scale*) på 8. Median for antall tidligere behandlinger var 3,0. Nesten alle forsøkspersonene (95,9 %) hadde tidligere fått anti-CD20 monoklonale antistoffer. Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS; *progression free survival*). Tabell 3 og 4 inneholder et sammendrag av effektresultatene. Kaplan-Meier-kurven for PFS er angitt i figur 1.

Sammenlignet med rituksimab + placebo resulterte behandling med idelalisib + rituksimab i statistisk signifikante og klinisk relevante forbedringer i fysisk velvære, sosialt velvære, funksjonelt velvære samt i de leukemispesifikke underskalaene i FACT-LEU-skjemaene (*Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*), og i statistisk signifikant og klinisk relevant lindring av angst og depresjon og forbedring av vanlige aktiviteter målt i henhold til EQ-5D-skjemaet (*EuroQoL Five-Dimensions*).

Tabell 3: Effektresultater fra studie 312-0116

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

KI: konfidensintervall; R: rituksimab; n: antall reponderende forsøkspersoner; N: antall forsøkspersoner per gruppe; NR: ikke oppnådd. Analysene av PFS, totalresponstrate (ORR; *overall response rate*) og lymfeknuterresponstrate (LNR; *lymph node response rate*) er basert på evaluering av en uavhengig kontrollkomité (IRC; *independent review committee*).

*ORR definert som andelen av forsøkspersoner som oppnådde full respons (CR; *complete response*) eller delvis respons (PR; *partial response*) basert på responskriteriene til 2013 *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) og Cheson (2012).

**LNR definert som andelen av forsøkspersoner som oppnådde en reduksjon på $\geq 50\%$ i SPD (summen av produktet av de største perpendikulære diametere) for indekslesjoner. Kun forsøkspersoner som hadde både vurdering ved «baseline» og ≥ 1 evaluerbar vurdering etter «baseline» ble inkludert i denne analysen.

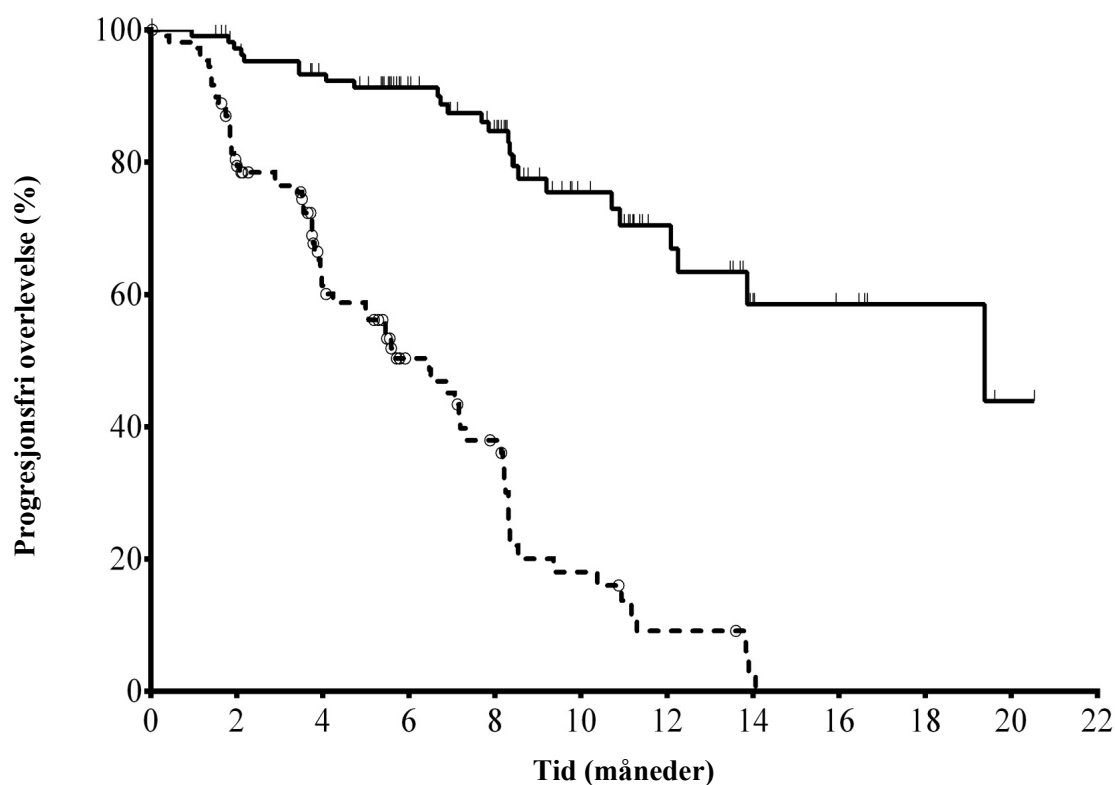
[^] Analysen av total overlevelse (OS; *overall survival*) inneholder data fra forsøkspersoner som fikk placebo + R i studie 312-0116 og deretter idelalisib i en utvidet studie, basert på en intent-to-treat-analyse.

Tabell 4: Oppsummering av PFS og responsrater i forhåndsspesifiserte undergrupper fra studie 312-0116

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

KI: konfidensintervall; R: rituksimab; N: antall forsøkspersoner per gruppe, NR: ikke oppnådd

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve med PFS fra studie 312-0116 (intent-to-treat-populasjon)



N med risiko (hendelser)

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)

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

R: rituksimab; N: antall forsøkspersoner per gruppe

Analysen av PFS var basert på evaluering av en IRC. For forsøkspersoner i placebo + R-gruppen, inneholder oppsummeringen data inntil første dosering med idelalisib i en utvidet studie.

Studie 101-08/99 omfattet 64 forsøkspersoner med tidligere ubehandlet KLL, inkludert 5 forsøkspersoner med småcellet lymfocytært lymfom (SLL). Forsøkspersonene fikk idelalisib 150 mg to ganger daglig og rituksimab 375 mg/m² BSA ukentlig med 8 doseringer. ORR var 96,9 % med 12 CR-er (18,8 %) og 50 PR-er (78,1 %), inkludert 3 CR-er og 6 PR-er hos forsøkspersoner med en 17p-delesjon og/eller TP53-mutasjon og 2 CR-er og 34 PR-er hos forsøkspersoner med umutert IGHV. Median responsvarighet (DOR; *duration of response*) har ikke blitt oppnådd.

Idelalisib i kombinasjon med ofatumumab

Studie 312-0119 var en fase 3, randomisert, åpen, multisenter, parallellgruppestudie av 261 forsøkspersoner med tidligere behandlet KLL som hadde målbar lymfadenose, trengte behandling og opplevde KLL-progresjon < 24 måneder etter siste behandling. Forsøkspersoner ble randomisert 2:1 til å få idelalisib 150 mg to ganger daglig og 12 infusjoner av ofatumumab over 24 uker, eller 12 infusjoner av ofatumumab alene over 24 uker. Den første infusjonen av ofatumumab ble administrert ved en dose på 300 mg med en påfølgende dose på enten 1000 mg i gruppen med idelalisib + ofatumumab eller en dose på 2000 mg i gruppen med ofatumumab alene, ukentlig med 7 doseringer og deretter hver 4. uke med 4 doseringer. Idelalisib ble tatt til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Median alder var 68 år (område: 61 til 74) der 64,0 % av forsøkspersonene var over 65 år. 71,3 % var menn og 84,3 % var hvite. 63,6 % hadde Rai-stadium III eller IV, og 58,2 % hadde Binet-stadium C. De fleste forsøkspersonene hadde negative cytogenetiske prognostiske faktorer: 39,5 % hadde en 17p-kromosomdelesjon og/eller TP53-mutasjon, og 78,5 % hadde umuterte gener for IGHV. Median

tid siden diagnostisering var 7,7 år. Forsøkspersonene hadde en median CIRS-skår på 4. Median for antall tidligere behandlinger var 3,0. Det primære endepunktet var PFS. Tabell 5 og 6 inneholder et sammendrag av effektresultatene. Kaplan-Meier-kurven for PFS er angitt i figur 2.

Tabell 5: Effekresultater fra studie 312-0119

	Idelalisib + O N = 174	Ofatumumab N = 87
PFS Median (måneder) (95 % KI)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Risikoforhold (95 % KI)	0,27 (0,19; 0,39)	
p-verdi	< 0,0001	
ORR* n (%) (95 % KI)	131 (75,3 %) (68,2; 81,5)	16 (18,4 %) (10,9; 28,1)
Oddsforhold (95 % KI)	15,94 (7,8; 32,58)	
p-verdi	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95 % KI)	153/164 (93,3 %) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9 %) (1,4; 12,2)
Oddsforhold (95 % KI)	486,96 (97,91; 2424,85)	
p-verdi	< 0,0001	
OS Median (måneder) (95 % KI)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,9; NR)
Risikoforhold (95 % KI)	0,74 (0,44; 1,25)	
p-verdi	0,27	

KI: konfidensintervall; O: ofatumumab; n: antall reponderende forsøkspersoner; N: antall forsøkspersoner per gruppe; NR: ikke oppnådd. Analysene av PFS, totalresponsrate (ORR; *overall response rate*) og lymfeknuteresponsrate (LNR; *lymph node response rate*) er basert på evaluering av en uavhengig kontrollkomité (IRC; *independent review committee*).

*ORR definert som andelen av forsøkspersoner som oppnådde full respons (CR; *complete response*) eller delvis respons (PR; *partial response*) og beholdt sin respons i minst 8 uker.

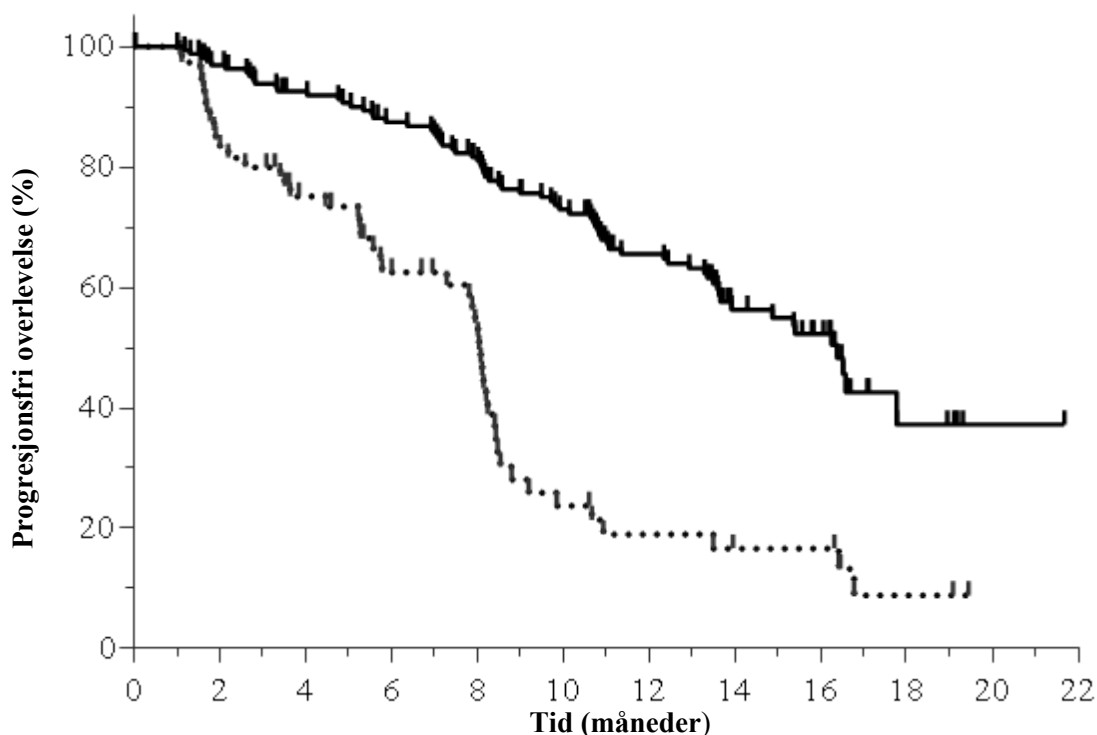
**LNR definert som andelen av forsøkspersoner som oppnådde en reduksjon på $\geq 50\%$ i SPD (summen av produktene av de største perpendikulære diametere) for indekslesjoner. Kun forsøkspersoner som hadde både vurdering ved «baseline» og ≥ 1 evaluerbar vurdering etter «baseline» ble inkludert i denne analysen.

Tabell 6: Oppsummering av PFS og responsrater i forhåndsspesifiserte undergrupper fra studie 312-0119

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

KI: konfidensintervall; O: ofatumumab; N: antall forsøkspersoner per gruppe.

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



N med risiko (hendelser)

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)

Heltrukket linje: idelalisib + O (N = 174), stiplet linje: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: antall forsøkspersoner per gruppe

Klinisk effekt ved follikulært lymfom

Sikkerhet og effekt av idelalisib ble vurdert i en klinisk multisenterstudie med én gruppe (studie 101-09) utført med 125 forsøkspersoner med indolent B-celle non-Hodgkins lymfom (iNHL, inkludert: FL, n=72; SLL, n=28; lymfoplasmacytisk lymfom/Waldenströms makroglobulinemi [LPL/WM], n=10; og marginalsonelymfom [MZL; *marginal zone lymphoma*], n=15). Alle forsøkspersoner var refraktære overfor rituksimab og 124 av 125 forsøkspersoner var refraktære overfor minst ett alkyliserende stoff. Hundreogtolv (89,6 %) forsøkspersoner var refraktære overfor sitt forrige regime før de startet i studien.

Av de 125 inkluderte forsøkspersonene var 80 (64 %) menn, median alder var 64 år (område: 33 til 87), og 110 (89 %) var hvite. Forsøkspersonene fikk 150 mg idelalisib oralt to ganger daglig til tegn på sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Det primære endepunktet var ORR definert som andelen av forsøkspersoner som oppnådde en CR eller PR (basert på de reviderte responskriteriene for malignt lymfom [Cheson]), og for forsøkspersoner med Waldenströms makroglobulinemi, en liten respons (MR; *minor response*) (basert på responsvurderingen for Waldenströms makroglobulinemi [Owen]). DOR var et sekundært endepunkt og ble definert som tiden fra første dokumenterte respons (CR, PR eller MR) til den første dokumentasjonen av sykdomsprogresjon eller død av en hvilken som helst årsak. Effektrresultater er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7: Oppsummering av effekt i studie 101-09 (IRC-vurdering)

Karakteristikk	Samlet iNHL-kohort (N = 125) n (%)	FL undergruppe (N = 72) n (%)
ORR* 95 % KI	72 (57,6 %) 48,4 – 66,4	40 (55,6 %) 43,4 – 67,3
Responskategori*† CR PR	13 (10,4 %) 58 (46,4 %)	12 (16,7 %) 28 (38,9 %)
DOR (måneder) median (95 % KI)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
PFS (måneder) median (95 % KI)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
OS (måneder) median (95 % KI)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NR)

KI: konfidensintervall; n: antall responderende forsøkspersoner

NR: ikke oppnådd

* Respons som fastslått av en uavhengig kontrollkomité (IRC; *independent review committee*) der ORR = full respons (CR) + delvis respons (PR) + liten respons (MR) hos personer med WM.

† I den samlede iNHL-kohorten hadde 1 forsøksperson (0,6 %) med WM MR som beste totalrespons

Median DOR for alle forsøkspersoner var 12,5 måneder (12,5 måneder for forsøkspersoner med SLL, og 11,8 måneder for forsøkspersoner med FL, 20,4 måneder for forsøkspersoner med LPL/WM og 18,4 måneder for forsøkspersoner med MZL). Blant de 122 forsøkspersonene med målbare lymfeknuter ved både «baseline» og etter «baseline», hadde 71 forsøkspersoner (58,2 %) oppnådd en reduksjon på ≥ 50 % fra «baseline» i SPD (summen av produktet av diametere) for indekslesjoner. Av de 53 forsøkspersonene som ikke responderte, hadde 41 (32,8 %) stabil sykdom, 10 (8,0 %) hadde progressiv sykdom og 2 (1,6 %) var ikke evaluerbare. Median OS, herunder langvarig oppfølging av alle 125 forsøkspersonene, var 48,6 måneder. Median OS, herunder langvarig oppfølging av alle forsøkspersonene med FL, var 61,2 måneder.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med idelalisib i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av modne B-celleplasmaer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av en enkeltdose av idelalisib, ble maksimal plasmakonsentrasjon observert 2 til 4 timer etter dosen etter matinntak og etter 0,5 til 1,5 timer under fastende forhold.

Etter administrasjon av 150 mg idelalisib to ganger daglig, var gjennomsnittlig (område) C_{max} og AUC ved steady-state henholdsvis 1953 (272; 3905) ng/ml og 10 439 (2349; 29 315) ng•t/ml for idelalisib og 4039 (669; 10 897) ng/ml og 39 744 (6002; 119 770) ng•t/ml for GS-563117. Plasmaeksposeringen (C_{max} og AUC) for idelalisib var omtrent doseproporsjonal mellom 50 mg og 100 mg og mindre enn doseproporsjonal over 100 mg.

Effekter av mat

Sammenlignet med fastende forhold resulterte ikke administrasjon av idelalisib i kapselformulering (tidlig utviklingsfase) sammen med et fettrikt måltid i noen endring i C_{max} , men ga en økning i gjennomsnittlig AUC_{inf} på 36 %. Idelalisib kan administreres uavhengig av mat.

Distribusjon

Idelalisib er 93–94 % bundet til humane plasmaproteiner ved konsentrasjoner som observeres klinisk. Gjennomsnittlig konsentrasjonsforhold blod/plasma var omkring 0,5. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet for idelalisib (gjennomsnitt) var omtrent 96 l.

Biotransformasjon

Idelalisib metaboliseres hovedsakelig via aldehydoksidasen og i mindre grad via CYP3A og UGT1A4. Den primære og eneste sirkulerende metabolitten, GS-563117, er inaktiv overfor PI3Kδ.

Eliminasjon

Den terminale eliminasjonshalveringstiden til idelalisib var 8,2 (område: 1,9; 37,2) timer og tilsynelatende clearance av idelalisib var 14,9 (område: 5,1; 63,8) l/t etter oral administrasjon av idelalisib 150 mg to ganger daglig. Etter én oral enkeltdose på 150 mg med [¹⁴C]-merket idelalisib, ble henholdsvis omkring 78 % og 15 % utskilt i feces og urin. Uendret idelalisib sto for 23 % av total radioaktivitet gjenfunnet i urin i løpet av 48 timer, og 12 % av total radioaktivitet gjenfunnet i feces i løpet av 144 timer.

In vitro-interaksjonsdata

In vitro-data viste at idelalisib ikke er en hemmer av metabolismeenzymene CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A eller UGT1A1, eller av transportørene OAT1, OAT3 eller OCT2.

GS-563117 er ikke en hemmer av metabolismeenzymene CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller UGT1A1, eller av transportørene P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT2.

Spesielle populasjoner

Kjønn og etnisitet

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerte at kjønn og etnisitet ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponering for idelalisib eller GS-563117.

Eldre

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerte at alder ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponering for idelalisib eller GS-563117, inkludert eldre forsøkspersoner (65 år og eldre), sammenlignet med yngre forsøkspersoner.

Nedsatt nyrefunksjon

En studie av farmakokinetikken og sikkerheten til idelalisib ble utført hos friske forsøkspersoner og forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert CrCl 15–29 ml/minutt). Etter én enkeltdose på 150 mg ble ingen klinisk relevante endringer i eksponering for idelalisib eller GS-563117 observert hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Nedsatt leverfunksjon

En studie av farmakokinetikken og sikkerheten til idelalisib ble utført hos friske forsøkspersoner og forsøkspersoner med moderat (Child-Pugh klasse B) eller alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon. Etter én enkeltdose på 150 mg var AUC (totalt, dvs. bundet pluss ubundet) for idelalisib ~60 % høyere ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med parede kontroller. AUC (ubundet) for idelalisib etter at forskjeller i proteinbindingen er tatt med i beregningen, var ~80 % (1,8 ganger) høyere ved moderat nedsatt funksjon og ~152 % (2,5 ganger) høyere ved alvorlig nedsatt funksjon, sammenlignet med parede kontroller.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til idelalisib hos pediatriske forsøkspersoner har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

Idelalisib induerte tap av lymfatisk vev i milt, thymus, lymfeknuder og tarmrelatert lymfatisk vev. B-lymfocyttafhengige områder var generelt mer utsatte enn T-lymfocyttafhengige områder. Hos rotter hadde idelalisib potensiale til å hemme T-avhengig antistoffrespons. Idelalisib hemmet imidlertid ikke den normale vertsresponsen overfor *Staphylococcus aureus*, og forverret ikke den benmargshemmende effekten av cyklofosamid. Det er ikke ansett at idelalisib har en bred immunsuppressiv aktivitet.

Idelalisib induerte inflammatoriske endringer hos både rotter og hunder. I studier på opptil 4 uker med rotter og hunder, ble levernekrose sett ved henholdsvis 7 og 5 ganger human eksponering basert på AUC. Forhøyede transaminaser i serum korrelerte med levernekrose hos hunder, men ble ikke sett hos rotter. Nedsatt leverfunksjon eller kronisk forhøyede transaminaser ble ikke sett hos rotter eller hunder i studier som varte i 13 uker eller mer.

Gentoksisitet

Idelalisib induerte ikke mutasjoner i den mikrobielle mutageneseanalysen (Ames), var ikke klastogent i *in vitro*-kromosomavviksanalysen med lymfocytter fra humant perifert blod, og var ikke gentoksisisk i *in vivo*-mikrokjernestudien med rotter.

Karsinogenitet

Idelalisibs karsinogenitet ble evaluert i en 26-ukers studie av transgene RasH2-mus og en 2-årig studie av rotter. Idelalisib var ikke karsinogent ved eksponeringer hos mus opptil 1,4/7,9 ganger (hanner/hunner) eksponeringen hos pasienter med hematologiske maligniteter som fikk anbefalt dose på 150 mg to ganger daglig. Det ble observert en doserelatert økning i øyellesvulster i pankreas med lav insidens hos hannrotter ved eksponeringer opptil 0,4 ganger human eksponering ved anbefalt dose. Tilsvarende funn ble ikke observert hos hunnrotter ved 0,62 gangers eksponeringsmargin.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

I studier av embryoføtal utvikling hos rotter ble det observert økt tap etter implantasjon, misdannelser (fravær av kaudalvirvler og i noen tilfeller også sakralvirvler), variasjoner i skjelett og lavere fostervekt. Misdannelser ble observert ved eksponeringer fra 12 ganger human eksponering basert på AUC. Effekter på embryoføtal utvikling ble ikke undersøkt i en annen art.

Degenerering av sædgangene i testiklene ble observert i 2- til 13-ukers studier med gjentatt dosering hos hunder og rotter, men ikke i studier som varte i 26 uker eller mer. I en studie av fertilitet hos hannrotter ble reduksjon i bitestikkel- og testikkelvekt observert, men det ble ikke observert noen bivirkninger for parrings- eller fertilitetsparametre, og heller ingen degenerering eller redusert spermatogenese. Fertiliteten til hunnrotter ble ikke påvirket.

Fototoksisitet

Evaluering av potensialet for fototoksisitet i den embryonale murine fibroblastcellelinjen BALB/c 3T3 gav ikke grunnlag for konklusjoner for idelalisib, på grunn av cytotoksisitet i *in vitro*-analysen. Den primære metabolitten, GS-563117, kan forsterke fototoksisiteten når cellene samtidig utsettes for UVA-lys. Det finnes en potensiell risiko for at idelalisib, via den primære metabolitten, GS-563117, kan føre til fotosensitivitet hos behandlede pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Hydroksypropylcellulose (E463)
Krysskarmellosenatrium
Natriumstivelseglykolat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1521)
Titandioksid (E171)
Talkum (E553B)
Paraoransje (E110)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE), med lokk av polypropylen og barnesikret lukkeanordning, som inneholder 60 filmdrasjerte tabletter og polyestervatt.

Hver eske inneholder 1 boks.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/938/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. september 2014

Dato for siste fornyelse: 30. april 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zydelig 150 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg idelalisib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Rosa, oval, filmdrasjert tablett med målene 10,0 mm ganger 6,8 mm, merket med "GSI" på den ene siden og "150" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zydelig er indisert i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL):

- som har fått minst én behandling tidligere (se pkt. 4.4), eller
- som førstelinjebehandling ved 17p-delesjon eller *TP53*-mutasjon hos pasienter som ikke er egnet for noen andre behandlinger (se pkt. 4.4).

Zydelig er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med follikulært lymfom (FL) som er refraktære overfor to tidligere behandlingslinjer (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Zydelig bør utføres av en lege med erfaring i bruken av kreftlegemidler.

Dosering

Den anbefalte dosen er 150 mg idelalisib to ganger daglig. Behandlingen skal fortsette til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Dersom pasienten glemmer en dose med Zydelig i inntil 6 timer etter tidspunktet dosen vanligvis tas, bør pasienten ta den uteglemte dosen så fort som mulig og gjenoppta normal doseringsplan. Dersom en pasient glemmer en dose i mer enn 6 timer, bør pasienten ikke ta den uteglemte dosen, men heller fortsette med den vanlige doseringsplanen.

Dosejustering

Forhøyede levertransaminaser

Behandling med Zydelig må holdes tilbake hvis det oppstår forhøyede aminotransferaser av grad 3 eller 4 (alaninaminotransferase [ALAT] / aspartataminotransferase [ASAT] > 5 x øvre normalgrense [ULN; *upper limit of normal*]). Når verdien har returnert til grad 1 eller lavere (ALAT/ASAT ≤ 3 x ULN), kan behandlingen gjenopptas med 100 mg to ganger daglig.

Hvis dette ikke oppstår igjen, kan dosen økes igjen til 150 mg to ganger daglig etter den behandlende legens vurdering.

Hvis dette oppstår igjen, må behandling med Zydelig tilbakeholdes til verdien returnerer til grad 1 eller lavere, og da kan det vurderes å starte igjen med 100 mg to ganger daglig etter legens vurdering (se pkt. 4.4 og 4.8).

Diaré/kolitt

Behandling med Zydelig må holdes tilbake hvis det oppstår diaré/kolitt av grad 3 eller 4. Når diaré/kolitt har returnert til grad 1 eller lavere, kan behandlingen gjenopptas med 100 mg to ganger daglig. Hvis diaré/kolitt ikke oppstår igjen, kan dosen økes igjen til 150 mg to ganger daglig etter den behandlende legens vurdering (se pkt. 4.8).

Pneumonitt

Behandling med Zydelig må holdes tilbake hvis det foreligger mistanke om pneumonitt. Så snart pneumonitt har opphørt, og hvis ny behandling er egnet, kan det vurderes å gjenoppta behandlingen med 100 mg to ganger daglig. Behandling med Zydelig må seponeres permanent ved moderat eller alvorlig symptomatisk pneumonitt eller organiserende pneumoni (se pkt. 4.4 og 4.8).

Utslett

Behandling med Zydelig må holdes tilbake hvis det oppstår utslett av grad 3 eller 4. Når utslettet har returnert til grad 1 eller lavere, kan behandlingen gjenopptas med 100 mg to ganger daglig. Hvis utslettet ikke oppstår igjen, kan dosen økes igjen til 150 mg to ganger daglig etter den behandlende legens vurdering (se pkt. 4.8).

Nøytropeni

Behandling med Zydelig skal holdes tilbake hos pasienter mens absolutt nøytrofiltall (ANC) er lavere enn 500 per mm^3 . ANC skal overvåkes minst ukentlig til ANC er ≥ 500 per mm^3 , deretter kan behandlingen gjenopptas ved 100 mg to ganger daglig (se pkt. 4.4).

ANC 1000 til $< 1500/\text{mm}^3$	ANC 500 til $< 1000/\text{mm}^3$	ANC $< 500/\text{mm}^3$
Oppretthold Zydelig-dosering.	Oppretthold Zydelig-dosering. Overvåk ANC minst ukentlig.	Seponer Zydelig-dosering. Overvåk ANC minst ukentlig til ANC $\geq 500/\text{mm}^3$, deretter kan Zydelig-dosering gjenopptas ved 100 mg to ganger daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen spesifikk dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig ved oppstart av behandling med Zydelig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon, men intensivt overvåking av bivirkningene anbefales (se pkt. 4.4 og 5.2).

Det foreligger utilstrekkelige data for å kunne gi doseringsanbefalinger for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Derfor anbefales det å utvise forsiktighet når Zydelig administreres til denne populasjonen, og intensivt overvåking av bivirkningene anbefales (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Zydelig hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Zydelig er til oral bruk. Pasienten bør få beskjed om å svelge tablettene hel. Den filmdrasjerte tablettene skal ikke tygges eller knuses. Den filmdrasjerte tablettene kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige infeksjoner

Behandling med Zydelig skal ikke initieres hos pasienter med tegn på pågående systemisk bakterie-, sopp- eller virusinfeksjon.

Alvorlige og dødelige infeksjoner har forekommet med idelalisib, inkludert opportunistiske infeksjoner som *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PJP) og cytomegalovirus (CMV). Alle pasienter skal derfor gis forebyggende behandling mot PJP gjennom hele behandlingsforløpet med idelalisib og i en periode på 2 til 6 måneder etter seponering. Varigheten av forebyggende behandling etter behandling med idelalisib skal baseres på klinisk vurdering og kan ta hensyn til pasientens risikofaktorer, som for eksempel samtidig behandling med kortikosteroider og vedvarende nøytropeni (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for respiratoriske tegn og symptomer gjennom hele behandlingen. Pasienter skal rådes til umiddelbart å rapportere nye luftveissymptomer.

Regelmessig klinisk overvåking og laboratorieovervåking for CMV-infeksjon anbefales hos pasienter med positiv CMV-serologi ved starten av behandlingen med idelalisib eller ved påvist sykehistorie med CMV-infeksjon. Pasienter med CMV-viremi uten assosierte kliniske tegn på CMV-infeksjon skal overvåkes nøye. For pasienter med påvist CMV-viremi og kliniske tegn på CMV-infeksjon skal det vurderes å avbryte behandlingen med idelalisib til infeksjonen har gitt seg. Hvis fordelene med å gjenoppta behandlingen med idelalisib vurderes til å veie opp for risikoene, bør det vurderes å administrere preventiv CMV-behandling.

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt rapportert etter bruk av idelalisib i sammenheng med tidligere eller samtidige immunsuppressive behandlinger som har blitt forbundet med PML. Leger skal vurdere PML i differensialdiagnosen hos pasienter med nye eller forverrede nevrologiske, kognitive eller atferdsrelaterte tegn eller symptomer. Hvis PML mistenkes, skal det utføres egnede diagnostiske evalueringer, og behandling seponeres til PML er utelukket. Hvis det foreligger tvil, skal det vurderes å henvise til en nevrolog og egnede diagnostiske tiltak for PML, inkludert MR-skann fortrinnsvis med kontrastvæske, testing av cerebrospinalvæske (CSF) for JC-virus-DNA og gjentatte nevrologiske undersøkelser.

Nøytropeni

Nøytropeni av grad 3 eller 4 som har oppstått som følge av behandlingen, inkludert febril nøytropeni, har forekommet hos pasienter behandlet med idelalisib. Blodbildet skal overvåkes hos alle pasienter minst hver 2. uke i de første 6 månedene av behandlingen med idelalisib, og minst ukentlig hos pasienter mens ANC er lavere enn 1000 per mm³ (se pkt. 4.2).

Hepatotoksisitet

Forhøyet ALAT og ASAT av grad 3 og 4 (> 5 x ULN) har blitt observert i kliniske studier av idelalisib. Det har også blitt rapportert om hepatocellulær skade, inkludert leversvikt. Økninger av levertransaminaser ble som regel observert innen de første 12 ukene av behandling og var reversible ved doseavbrudd (se pkt. 4.2). Hos pasienter som gjenopptok idelalisib ved en lavere dose, hadde 26 % tilbakefall av forhøyet ALAT/ASAT. Behandling med Zydelig må holdes tilbake ved forhøyet ALAT/ASAT grad 3 eller 4, og leverfunksjonen må overvåkes. Behandling kan gjenopptas ved en lavere dose når verdiene har returnert til grad 1 eller lavere (ALAT/ASAT ≤ 3 x ULN).

ALAT, ASAT og totalbilirubin må måles hos alle pasienter hver annen uke i de tre første månedene av behandlingen, deretter som klinisk indisert. Hvis det observeres forhøyet ALAT og/eller ASAT av grad 2 eller høyere, må pasientens ALAT, ASAT og totalbilirubin måles ukentlig til verdiene returnerer til grad 1 eller lavere.

Diaré/kolitt

Tilfeller av alvorlig legemiddelrelatert kolitt forekom relativt sent (måned) etter behandlingsstart, noen ganger med rask forverring, men opphørte etter noen få uker med doseavbrudd og ytterligere symptomatisk behandling (f.eks. antiinflammatoriske midler, som budesonid i enteroformulering).

Det foreligger svært begrenset erfaring med behandling av pasienter som har en historie med inflammatorisk tarmsykdom.

Pneumonitt og organiserende pneumoni

Tilfeller av pneumonitt og organiserende pneumoni (noen ganger med fatalt resultat) har blitt rapportert med idelalisib. Hos pasienter med alvorlige lungehendelser skal idelalisib avbrytes og pasienten vurderes for en forklarende etiologi. Hvis enten moderat eller alvorlig symptomatisk pneumonitt eller organiserende pneumoni diagnostiseres, skal egnet behandling iverksettes og idelalisib seponeres permanent.

Alvorlige hudreaksjoner

Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har forekommet med idelalisib. Tilfeller av SJS og TEN med dødelig utgang har blitt rapportert når idelalisib ble administrert samtidig med andre legemidler forbundet med disse syndromene. Hvis det foreligger mistanke om SJS, TEN eller DRESS, skal idelalisib avbrytes, og pasienten vurderes og behandles i henhold til dette. Idelalisib skal seponeres permanent hvis en av diagnosene SJS, TEN eller DRESS bekreftes.

CYP3A-induktorer

Idelalisibeksponering kan reduseres ved samtidig administrasjon med CYP3A-induktorer som rifampicin, fenytoin, johannesurt (*Hypericum perforatum*) eller karbamazepin. Ettersom en reduksjon i plasmakonsentrasjonen til idelalisib kan føre til redusert effekt, skal samtidig administrasjon av Zydelig med moderate eller sterke CYP3A-induktorer unngås (se pkt. 4.5).

CYP3A-substrater

Den primære metabolitten til idelalisib, GS-563117, er en sterk hemmer av CYP3A4. Derfor har idelalisib potensiale til interaksjoner med legemidler som metaboliseres av CYP3A, noe som kan føre til økt konsentrasjon av andre legemidler i serum (se pkt. 4.5). Når idelalisib administreres samtidig med andre legemidler, må preparatomtalen for det andre legemidlet konsulteres med tanke på anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon med hemmere av CYP3A4. Samtidig behandling med idelalisib og CYP3A-substrater med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (f.eks. alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihydroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam, triazolam) bør unngås, og det bør om mulig brukes alternative legemidler som er mindre sensitive overfor hemming av CYP3A4.

Nedsatt leverfunksjon

Intensivt overvåking av bivirkninger anbefales hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, ettersom det forventes at eksponeringen øker i denne populasjonen, særlig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Ingen pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon ble inkludert i kliniske studier med idelalisib. Det anbefales å utvise forsiktighet når Zydelig administreres til denne populasjonen.

Kronisk hepatitt

Idelalisib har ikke blitt studert hos pasienter med kronisk aktiv hepatitt, herunder virushepatitt. Det må utvises forsiktighet når Zydelig administreres til pasienter med aktiv hepatitt.

Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide må bruke svært sikker prevensjon mens de tar idelalisib og i 1 måned etter at behandlingen er avsluttet (se pkt. 4.6). Kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler, bør bruke en barrieremetode som tilleggsprevensjon, ettersom det per i dag ikke er kjent om idelalisib kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Idelalisib metaboliseres hovedsakelig via aldehydoksidasen, og i mindre grad via CYP3A og glukuronidering (UGT1A4). Den primære metabolitten er GS-563117, som ikke er farmakologisk aktiv. Idelalisib og GS-563117 er substrater av P-gp og BCRP.

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til idelalisib

CYP3A-induktorer

I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie fant man at samtidig administrasjon av en enkeltdose på 150 mg idelalisib og rifampicin (en sterk CYP3A-induktor), resulterte i en reduksjon av AUC_{inf} på ~75 % for idelalisib. Samtidig administrasjon av Zydelig med moderate eller sterke CYP3A-induktorer som rifampicin, fenytoin, johannesurt eller karbamazepin skal unngås, da det kan føre til redusert effekt (se pkt. 4.4).

CYP3A/P-gp-hemmere

I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie fant man at samtidig administrasjon av en enkeltdose på 400 mg idelalisib og 400 mg ketokonazol (en sterk CYP3A-, P-gp- og BCRP-hemmer) én gang daglig, resulterte i en økning i C_{max} på 26 % og en økning i AUC_{inf} på 79 % for idelalisib. Ingen justering av startdosen av idelalisib er ansett som nødvendig ved samtidig administrasjon med CYP3A-/P-gp-hemmere, men intensivt overvåking av bivirkninger anbefales.

Effekten av idelalisib på farmakokinetikken til andre legemidler

CYP3A-substrater

Den primære metabolitten til idelalisib, GS-563117, er en sterk hemmer av CYP3A. I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie fant man at samtidig administrasjon av idelalisib og midazolam (et sensitivt CYP3A-substrat), resulterte i en økning i C_{max} på ~140 % og en økning i AUC_{inf} på ~440 % for midazolam. Grunnen til dette er CYP3A-hemmingen forårsaket av GS-563117. Samtidig administrasjon av idelalisib og CYP3A-substrater kan øke deres systemiske eksponering og øke eller forlenge deres terapeutiske aktivitet og bivirkninger. *In vitro* var hemmingen av CYP3A4 irreversibel, og gjenopprettelse av normal enzymaktivitet forventes derfor å ta flere dager etter at administrasjon av idelalisib er avsluttet.

Mulige interaksjoner mellom idelalisib og samtidig administrerte legemidler som er CYP3A-substrater, er angitt i tabell 1 (økning vises med "↑"). Denne listen er ikke fullstendig og er kun ment som en veiledning. Prinsipielt skal preparatomtalen for det andre legemidlet konsulteres med tanke på anbefalinger vedrørende samtidig administrasjon av CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.4).

Tabell 1: Interaksjoner mellom idelalisib og andre legemidler som er CYP3A-substrater

Legemiddel	Forventet effekt av idelalisib på legemidelnivå	Klinisk anbefaling vedrørende samtidig administrasjon med idelalisib
ALFA-1-ADRENORESEPTORANTAGONISTER		
Alfuzosin	↑ serumkonsentrasjon	Idelalisib bør ikke administreres samtidig med alfuzosin.
ANALGETIKA		
Fentanyl, alfentanil, metadon, buprenorfin/nalokson	↑ serumkonsentrasjon	Nøye overvåking av bivirkninger (f.eks. respirasjonsdepresjon, sedasjon) anbefales.

Legemiddel	Forventet effekt av idelalisib på legemiddelnivå	Klinisk anbefaling vedrørende samtidig administrasjon med idelalisib
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron, kinidin	↑ serumkonsentrasjon	Idelalisib bør ikke administreres samtidig med amiodaron eller kinidin.
Bepridil, disopyramid, lidokain	↑ serumkonsentrasjon	Klinisk overvåking anbefales.
MIDLER MOT KREFT		
Tyrosinkinasehemmere som dasatinib og nilotinib, også vinkristin og vinblastin	↑ serumkonsentrasjon	Nøyte overvåking av toleransen overfor disse midlene mot kreft anbefales.
ANTIKOAGULANTER		
Warfarin	↑ serumkonsentrasjon	Det anbefales å overvåke internasjonalt standardisert skala (INR) ved samtidig administrasjon og etter avslutning av behandlingen med idelalisib.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin	↑ serumkonsentrasjon	Legemiddelnivået av antiepileptika bør overvåkes.
ANTIDEPRESSIVA		
Trazodon	↑ serumkonsentrasjon	Nøyte dosetitrering av antidepressivet og overvåking av respons på antidepressivet anbefales.
GIKTMIDLER		
Kolkisin	↑ serumkonsentrasjon	Dosereduksjon av kolkisin kan være nødvendig. Idelalisib bør ikke administreres samtidig med kolkisin til pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.
ANTIHYPERTENSIVA		
Amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nikardipin	↑ serumkonsentrasjon	Klinisk overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales.
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	↑ serumkonsentrasjon	Klinisk overvåking anbefales.
Antimykobakterielle midler		
Rifabutin	↑ serumkonsentrasjon	Nøyere overvåking av bivirkninger knyttet til rifabutin, herunder nøydropeni og uveitt, anbefales.
HCV-proteasehemmere		
Boceprevir, telaprevir	↑ serumkonsentrasjon	Klinisk overvåking anbefales.

Legemiddel	Forventet effekt av idelalisib på legemiddelnivå	Klinisk anbefaling vedrørende samtidig administrasjon med idelalisib
Makrolidantibiotika		
Klaritromycin, telitromycin	↑ serumkonsentrasjon	Det kreves ingen dosejustering av klaritromycin hos pasienter med normal nyrefunksjon eller lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] 60-90 ml/min). Klinisk overvåking anbefales hos pasienter med CrCl < 90 ml/min. Hos pasienter med CrCl < 60 ml/min, bør alternative antibakterielle midler vurderes. Klinisk overvåking anbefales for telitromycin.
ANTIPSYKOTIKA/NEVROLEPTIKA		
Kvetiapin, pimozid	↑ serumkonsentrasjon	Idelalisib bør ikke administreres samtidig med kvetiapin eller pimozid. Alternative legemidler som olanzapin kan vurderes.
ENDOTELINRESEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	↑ serumkonsentrasjon	Det skal utvises varsomhet, og pasientene skal observeres nøye med tanke på bosentanrelatert tokisistet.
ERGOTALKALOIDER		
Ergotamin, dihydroergotamin	↑ serumkonsentrasjon	Idelalisib bør ikke administreres samtidig med ergotamin eller dihydroergotamin.
MIDLER SOM REGULERER GASTROINTESTINAL MOTILITET		
Cisaprid	↑ serumkonsentrasjon	Idelalisib bør ikke administreres samtidig med cisaprid.
GLUKOKORTIKOIDER		
Inhalerte/nasale kortikosteroider: Budesonid, flutikason	↑ serumkonsentrasjon	Klinisk overvåking anbefales.
Oral budesonid	↑ serumkonsentrasjon	Klinisk overvåking anbefales med tanke på tegn/symptomer på økte kortikosteroideffekter.
HMG-COA-REDUKTASEHEMMERE		
Lovastatin, simvastatin	↑ serumkonsentrasjon	Idelalisib bør ikke administreres samtidig med lovastatin eller simvastatin.
Atorvastatin	↑ serumkonsentrasjon	Klinisk overvåking anbefales, og lavere startdose med atorvastatin kan vurderes. Alternativt kan det vurderes å gå over til pravastatin, rosuvastatin, eller pitavastatin.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin, sirolimus, takrolimus	↑ serumkonsentrasjon	Terapeutisk overvåking anbefales.

Legemiddel	Forventet effekt av idelalisib på legemiddelnivå	Klinisk anbefaling vedrørende samtidig administrasjon med idelalisib
INHALERT BETAAGONIST		
Salmeterol	↑ serumkonsentrasjon	Samtidig administrasjon av salmeterol og idelalisib anbefales ikke. Kombinasjonen kan føre til økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger tilknyttet salmeterol, herunder forlengelse av QT-intervallet, palpitasjoner og sinustakykardi.
FOSFODIESTERASEHEMMERE		
Sildenafil	↑ serumkonsentrasjon	Ved pulmonal arteriell hypertensjon: Idelalisib bør ikke administreres samtidig med sildenafil.
Tadalafil	↑ serumkonsentrasjon	Det skal utvises forsiktighet, herunder vurdering av dosereduksjon, ved samtidig administrasjon av tadalafil og idelalisib. Ved erektil dysfunksjon:
Sildenafil, tadalafil	↑ serumkonsentrasjon	Det må utvises spesiell varsomhet, og dosereduksjon bør vurderes når sildenafil eller tadalafil foreskrives sammen med idelalisib, og det må utføres nøyere overvåking av bivirkninger.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (oralt), triazolam	↑ serumkonsentrasjon	Idelalisib bør ikke administreres samtidig med midazolam (oralt) eller triazolam.
Bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ serumkonsentrasjon	Det anbefales å overvåke konsentrasjonen av sedativa/hypnotika, og dosereduksjon bør vurderes.

CYP2C8-substrater

Idelalisib både hemmet og induerte CYP2C8 *in vitro*, men det er ikke kjent om dette kan overføres til en *in vivo*-effekt på CYP2C8-substrater. Varsomhet anbefales dersom Zydelig brukes sammen med legemidler med smal terapeutisk indeks, som er substrater av CYP2C8 (paklitaksel).

Substrater av induerbare enzymer (f.eks. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 og UGT)

In vitro var idelalisib en induktor av flere ulike enzymer, og risiko for redusert eksponering med påfølgende redusert effekt av substrater av induerbare enzymer som CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 og UGT, kan ikke utelukkes. Varsomhet anbefales dersom Zydelig brukes sammen med legemidler med smal terapeutisk indeks, som er substrater av disse enzymene (warfarin, fenytoin, S-mefenytoin).

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

Samtidig administrasjon av flere doser med idelalisib 150 mg to ganger daglig til friske forsøkspersoner gav sammenlignbare eksponeringer for rosuvastatin (AUC 90 % KI: 87, 121) og digoksin (AUC 90 % KI: 98, 111), hvilket indikerer at idelalisib ikke gir relevant hemming av BCRP, OATP1B1/1B3 eller systemisk P-gp. En risiko for hemming av P-gp i den gastrointestinale kanalen,

som kan føre til økt eksponering for sensitive substrater for intestinal P-gp som dabigatraneteksilat, kan ikke utelukkes.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide / prevensjon

Basert på funn hos dyr kan idelalisib skade fosteret. Kvinner skal unngå å bli gravide mens de tar Zydelig og i inntil 1 måned etter at behandlingen er avsluttet. Kvinner som kan bli gravide må bruke svært sikker prevensjon mens de tar Zydelig og i 1 måned etter at behandlingen er avsluttet. Det er per i dag ikke kjent om idelalisib kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler, og derfor bør kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler, bruke en barrieremetode som tilleggsprevensjon.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av idelalisib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Zydelig er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om idelalisib og metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming skal opphøre ved behandling med Zydelig.

Fertilitet

Det finnes ingen data om påvirkningen av idelalisib på fertilitet hos mennesker. Studier på dyr indikerer potensiale for skadelige effekter av idelalisib på fertilitet og fosterutvikling (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zydelig har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Vurdering av bivirkninger er basert på to fase 3-studier (studie 312-0116 og studie 312-0119) og seks fase 1- og 2-studier. Studie 312-0116 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie der 110 forsøkspersoner med tidligere behandlet KLL fikk idelalisib + rituksimab. I tillegg gikk 86 forsøkspersoner fra denne studien, som ble randomisert til å få placebo + rituksimab, videre til å få idelalisib som eneste legemiddel i en utvidet studie (studie 312-0117). Studie 312-0119 var en randomisert, kontrollert, åpen studie der 173 forsøkspersoner med tidligere behandlet KLL fikk idelalisib + ofatumumab. I fase 1- og 2-studiene vurderte man sikkerheten av idelalisib hos totalt 536 forsøkspersoner med hematologiske maligniteter, inkludert 400 forsøkspersoner som fikk idelalisib (hvilken som helst dose) som eneste legemiddel og 136 forsøkspersoner som fikk idelalisib i kombinasjon med et anti-CD20 monoklonalt antistoff (rituksimab eller ofatumumab).

Bivirknings tabell

Bivirkningene som ble rapportert for idelalisib alene eller i kombinasjon med anti-CD20 monoklonale antistoffer (rituksimab eller ofatumumab) er angitt i tabell 2. Bivirkninger er oppført etter organklasser og frekvens. Frekvenser er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos forsøkspersoner med hematologiske maligniteter som fikk idelalisib og etter markedsføring

Reaksjon	Alle grader	Grad ≥ 3
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		
Infeksjoner (herunder <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoni og CMV)*	Svært vanlige	Svært vanlige
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		
Nøytropeni	Svært vanlige	Svært vanlige
Lymfocytose**	Svært vanlige	Svært vanlige
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		
Pneumonitt	Vanlige	Vanlige
Organiserende pneumoni****	Mindre vanlige	Mindre vanlige
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		
Diaré/kolitt	Svært vanlige	Svært vanlige
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>		
Økte transaminaser	Svært vanlige	Svært vanlige
Hepatocellulær skade	Vanlige	Vanlige
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		
Utslett***	Svært vanlige	Vanlige
Stevens-Johnson syndrom/ toksisk epidermal nekrolyse****	Sjeldne	Sjeldne
Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)****	Ikke kjent	Ikke kjent
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>		
Pyreksi	Svært vanlige	Vanlige
<i>Undersøkelser</i>		
Forhøyede triglyserider	Svært vanlige	Vanlige

* Omfatter både opportunistiske infeksjoner og bakterie- og virusinfeksjoner som pneumoni, bronkitt og sepsis.

** Idelalisib-indusert lymfocytose bør ikke betraktes som progressiv sykdom ved mangel på andre kliniske funn (se pkt. 5.1).

*** Omfatter de foretrukne termene generalisert eksfoliativ dermatitt, legemiddelutslett, utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett, vesikulært utslett, papel, hudplakk og eksfoliativt utslett.

**** Observert i data etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner (se pkt. 4.4)

Høyere frekvens av infeksjoner generelt, herunder infeksjoner av grad 3 og 4, ble observert i idelalisibgruppene sammenlignet med kontrollgruppene i kliniske studier. Hyppigst var infeksjoner i respirasjonssystemet og septiske hendelser. I mange tilfeller ble ikke patogenet identifisert, men både konvensjonelle og opportunistiske patogener, herunder PJP og CMV, var blant de som ble identifisert. Nesten alle PJP-infeksjoner, herunder dødelige tilfeller, oppstod ved manglende forebyggende behandling mot PJP. Det har vært tilfeller av PJP etter behandlingen med idelalisib ble stanset.

Utslett

Utslett var stort sett milde til moderate og resulterte i seponering av behandling hos 2,1 % av forsøkspersonene. I studiene 312-0116/0117 og 312-0119 forekom utslett (rapportert som generalisert eksfoliativ dermatitt, legemiddelutslett, utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett, vesikulært utslett, papel og hudplakk) hos 31,1 % av forsøkspersonene som fikk idelalisib + et anti-CD20 monoklonalt antistoff (rituksimab eller ofatumumab), og hos 8,2 % som kun fikk et anti-CD20 monoklonalt antistoff (rituksimab eller ofatumumab). Av disse hadde 5,7 % som fikk idelalisib + et anti-CD20

monoklonalt antistoff (rituksimab eller ofatumumab) og 1,5 % som kun fikk et anti-CD20 monoklonalt antistoff (rituksimab eller ofatumumab) utslett av grad 3, og ingen forsøkspersoner hadde en bivirkning av grad 4. Utslett opphørte som regel ved behandling (f.eks. topiske og/eller orale steroider, difenydramin) og doseavbrudd i alvorlige tilfeller (se pkt 5.3, fototoksisitet).

Alvorlige hudreaksjoner (se pkt. 4.4)

Det har forekommet tilfeller av SJS, TEN og DRESS når idelalisib ble administrert samtidig med andre legemidler forbundet med disse syndromene (bendamustin, rituksimab, allopurinol, amoksisillin og sulfametoksazol/trimetoprim). SJS eller TEN oppsto innen én måned etter legemidlene ble gitt i kombinasjon og har medført dødelig utgang.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ved overdosering må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8). Behandling av overdosering med Zydelig består av generelle støttende tiltak, inkludert overvåkning av vitale tegn samt observasjon av den kliniske tilstanden til pasienten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: **L01EM01**

Virkningsmekanisme

Idelalisib hemmer fosfatidylinositol 3-kinase p110 δ (PI3K δ) som er hyperaktiv ved B-cellemaligniteter og er sentral for flere signalveier som driver proliferasjon, overlevelse, målsøking og retensjon av maligne celler i lymfevev og benmarg. Idelalisib er en selektiv hemmer av bindingen av adenosin-5'-trifosfat (ATP) til det katalytiske domenet til PI3K δ , hvilket resulterer i hemming av fosforylering av det viktige sekundære signalmolekylet av lipidtype, fosfatidylinositol, og forhindrer Akt (proteinkinase-B)-fosforylering.

Idelalisib induserer apoptose og hemmer proliferasjon i cellelinjer som stammer fra maligne B-celler og i primære tumorceller. Gjennom hemming av signaloverføring via kjemokinreseptorene CXCR4 og CXCR5 induert av henholdsvis kjemokinene CXCL12 og CXCL13, hemmer idelalisib målsøking og retensjon av maligne B-celler i tumorens mikromiljø, inkludert lymfevev og benmargen.

Det har ikke blitt identifisert noen mekanistiske forklaringer på utviklingen av resistens mot behandling med idelalisib i kliniske studier. Videre undersøkelser av dette temaet i nåværende studier av B-cellemalignitet er ikke planlagt.

Farmakodynamiske effekter

Elektrokardiografi

Effekten av idelalisib (150 mg og 400 mg) på QT/QTc-intervallet ble evaluert i en placebo- og positiv-kontrollert (moksifloksacin 400 mg) overkrysningsstudie med 40 friske forsøkspersoner. Ved en dose på 2,7 ganger den maksimale anbefalte dosen, forlenget idelalisib ikke QT/QTc-intervallet (dvs. < 10 ms).

Lymfocytose

Ved oppstart av idelalisib har det blitt observert en midlertidig økning i lymfocyttall (dvs. ≥ 50 % økning fra baseline og over absolutt lymfocyttall på 5000/mikrol). Dette oppstår hos rundt to tredjedeler av pasienter med CLL som behandles med idelalisib monoterapi og hos en fjerdedel av pasienter med CLL som behandles med idelalisib i kombinasjonsterapi. Isolert lymfocytose oppstår vanligvis i løpet av de første to ukene av idelalisib-behandlingen og er ofte forbundet med redusert lymfadenopati. Den observerte lymfocytosen er en farmakodynamisk effekt og bør ikke betraktes som progressiv sykdom ved mangel på andre kliniske funn.

Klinisk effekt ved kronisk lymfatisk leukemi

Idelalisib i kombinasjon med rituksimab

Studie 312-0116 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie med 220 forsøkspersoner med tidligere behandlet KLL som trengte behandling, men som ikke ble ansett som egnet for cytotoxisk kjemoterapi. Forsøkspersonene ble randomisert 1:1 til 8 sykluser av rituksimab (første syklus med 375 mg/m² kroppsoverflate [BSA; *body surface area*], fulgt av sykluser med 500 mg/m² BSA) i kombinasjon med enten oral placebo to ganger daglig eller idelalisib 150 mg to ganger daglig til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Median alder var 71 år (område: 47 til 92) der 78,2 % av forsøkspersonene var over 65 år. 65,5 % var menn og 90,0 % var hvite. 64,1 % hadde Rai-stadium III eller IV, og 55,9 % hadde Binet-stadium C. De fleste forsøkspersonene hadde negative cytogenetiske prognostiske faktorer: 43,2 % hadde en 17p-kromosomdelesjon og/eller tumor-protein 53 (*TP53*)-mutasjon, og 83,6 % hadde umuterte gener for den variable regionen av tung kjede i immunglobuliner (*IGHV; immunoglobulin heavy chain variable region*). Median tid fra diagnostisering av KLL til randomisering var 8,5 år.

Forsøkspersonene hadde en median kumulativ skår for sykdomsbyrde (CIRS; *Cumulative Illness Rating Scale*) på 8. Median for antall tidligere behandlinger var 3,0. Nesten alle forsøkspersonene (95,9 %) hadde tidligere fått anti-CD20 monoklonale antistoffer. Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS; *progression free survival*). Tabell 3 og 4 inneholder et sammendrag av effektresultatene. Kaplan-Meier-kurven for PFS er angitt i figur 1.

Sammenlignet med rituksimab + placebo resulterte behandling med idelalisib + rituksimab i statistisk signifikante og klinisk relevante forbedringer i fysisk velvære, sosialt velvære, funksjonelt velvære samt i de leukemispesifikke underskalaene i FACT-LEU-skjemaene (*Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*), og i statistisk signifikant og klinisk relevant lindring av angst og depresjon og forbedring av vanlige aktiviteter målt i henhold til EQ-5D-skjemaet (*EuroQoL Five-Dimensions*).

Tabell 3: Effektresultater fra studie 312-0116

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

KI: konfidensintervall; R: rituksimab; n: antall reponderende forsøkspersoner; N: antall forsøkspersoner per gruppe; NR: ikke oppnådd. Analysene av PFS, totalresponstrate (ORR; *overall response rate*) og lymfeknuterresponstrate (LNR; *lymph node response rate*) er basert på evaluering av en uavhengig kontrollkomité (IRC; *independent review committee*).

*ORR definert som andelen av forsøkspersoner som oppnådde full respons (CR; *complete response*) eller delvis respons (PR; *partial response*) basert på responskriteriene til 2013 *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) og Cheson (2012).

**LNR definert som andelen av forsøkspersoner som oppnådde en reduksjon på $\geq 50\%$ i SPD (summen av produktet av de største perpendikulære diametere) for indekslesjoner. Kun forsøkspersoner som hadde både vurdering ved «baseline» og ≥ 1 evaluerbar vurdering etter «baseline» ble inkludert i denne analysen.

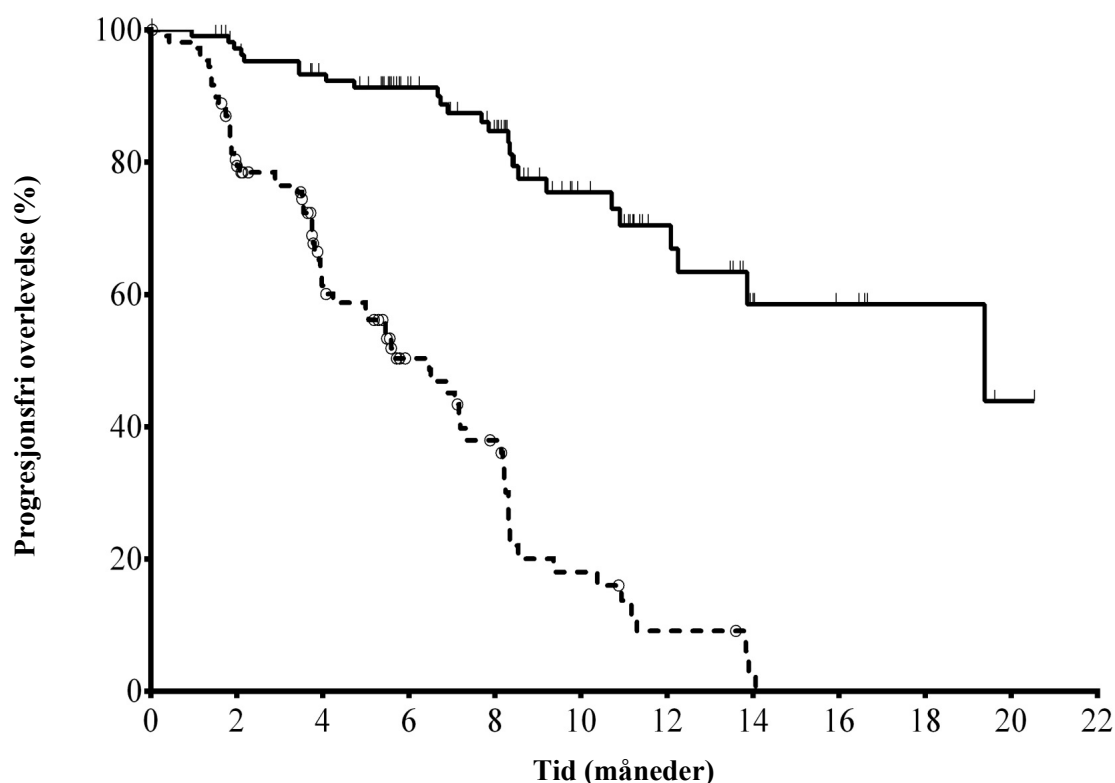
[^] Analysen av total overlevelse (OS; *overall survival*) inneholder data fra forsøkspersoner som fikk placebo + R i studie 312-0116 og deretter idelalisib i en utvidet studie, basert på en intent-to-treat-analyse.

Tabell 4: Oppsummering av PFS og responsrater i forhåndsspesifiserte undergrupper fra studie 312-0116

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

KI: konfidensintervall; R: rituksimab; N: antall forsøkspersoner per gruppe, NR: ikke oppnådd

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve med PFS fra studie 312-0116 (intent-to-treat-populasjon)



N med risiko (hendelser)

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)

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

R: rituksimab; N: antall forsøkspersoner per gruppe

Analysen av PFS var basert på evaluering av en IRC. For forsøkspersoner i placebo + R-gruppen, inneholder oppsummeringen data inntil første dosering med idelalisib i en utvidet studie.

Studie 101-08/99 omfattet 64 forsøkspersoner med tidligere ubehandlet KLL, inkludert 5 forsøkspersoner med småcellet lymfocytært lymfom (SLL). Forsøkspersonene fikk idelalisib 150 mg to ganger daglig og rituksimab 375 mg/m² BSA ukentlig med 8 doseringer. ORR var 96,9 % med 12 CR-er (18,8 %) og 50 PR-er (78,1 %), inkludert 3 CR-er og 6 PR-er hos forsøkspersoner med en 17p-delesjon og/eller TP53-mutasjon og 2 CR-er og 34 PR-er hos forsøkspersoner med umutert IGHV. Median responsvarighet (DOR; *duration of response*) har ikke blitt oppnådd.

Idelalisib i kombinasjon med ofatumumab

Studie 312-0119 var en fase 3, randomisert, åpen, multisenter, parallellgruppestudie av 261 forsøkspersoner med tidligere behandlet KLL som hadde målbar lymfadenose, trengte behandling og opplevde KLL-progresjon < 24 måneder etter siste behandling. Forsøkspersoner ble randomisert 2:1 til å få idelalisib 150 mg to ganger daglig og 12 infusjoner av ofatumumab over 24 uker, eller 12 infusjoner av ofatumumab alene over 24 uker. Den første infusjonen av ofatumumab ble administrert ved en dose på 300 mg med en påfølgende dose på enten 1000 mg i gruppen med idelalisib + ofatumumab eller en dose på 2000 mg i gruppen med ofatumumab alene, ukentlig med 7 doseringer og deretter hver 4. uke med 4 doseringer. Idelalisib ble tatt til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Median alder var 68 år (område: 61 til 74) der 64,0 % av forsøkspersonene var over 65 år. 71,3 % var menn og 84,3 % var hvite. 63,6 % hadde Rai-stadium III eller IV, og 58,2 % hadde Binet-stadium C. De fleste forsøkspersonene hadde negative cytogenetiske prognostiske faktorer: 39,5 % hadde en 17p-kromosomdelesjon og/eller TP53-mutasjon, og 78,5 % hadde umuterte gener for IGHV. Median

tid siden diagnostisering var 7,7 år. Forsøkspersonene hadde en median CIRS-skår på 4. Median for antall tidligere behandlinger var 3,0. Det primære endepunktet var PFS. Tabell 5 og 6 inneholder et sammendrag av effektresultatene. Kaplan-Meier-kurven for PFS er angitt i figur 2.

Tabell 5: Effektresultater fra studie 312-0119

	Idelalisib + O N = 174	Ofatumumab N = 87
PFS Median (måneder) (95 % KI)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Risikoforhold (95 % KI)	0,27 (0,19; 0,39)	
p-verdi	< 0,0001	
ORR* n (%) (95 % KI)	131 (75,3 %) (68,2; 81,5)	16 (18,4 %) (10,9; 28,1)
Oddsforhold (95 % KI)	15,94 (7,8; 32,58)	
p-verdi	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (95 % KI)	153/164 (93,3 %) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9 %) (1,4; 12,2)
Oddsforhold (95 % KI)	486,96 (97,91; 2424,85)	
p-verdi	< 0,0001	
OS Median (måneder) (95 % KI)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,9; NR)
Risikoforhold (95 % KI)	0,74 (0,44; 1,25)	
p-verdi	0,27	

KI: konfidensintervall; O: ofatumumab; n: antall reponderende forsøkspersoner; N: antall forsøkspersoner per gruppe; NR: ikke oppnådd. Analysene av PFS, totalresponsrate (ORR; *overall response rate*) og lymfeknuteresponsrate (LNR; *lymph node response rate*) er basert på evaluering av en uavhengig kontrollkomité (IRC; *independent review committee*).

*ORR definert som andelen av forsøkspersoner som oppnådde full respons (CR; *complete response*) eller delvis respons (PR; *partial response*) og beholdt sin respons i minst 8 uker.

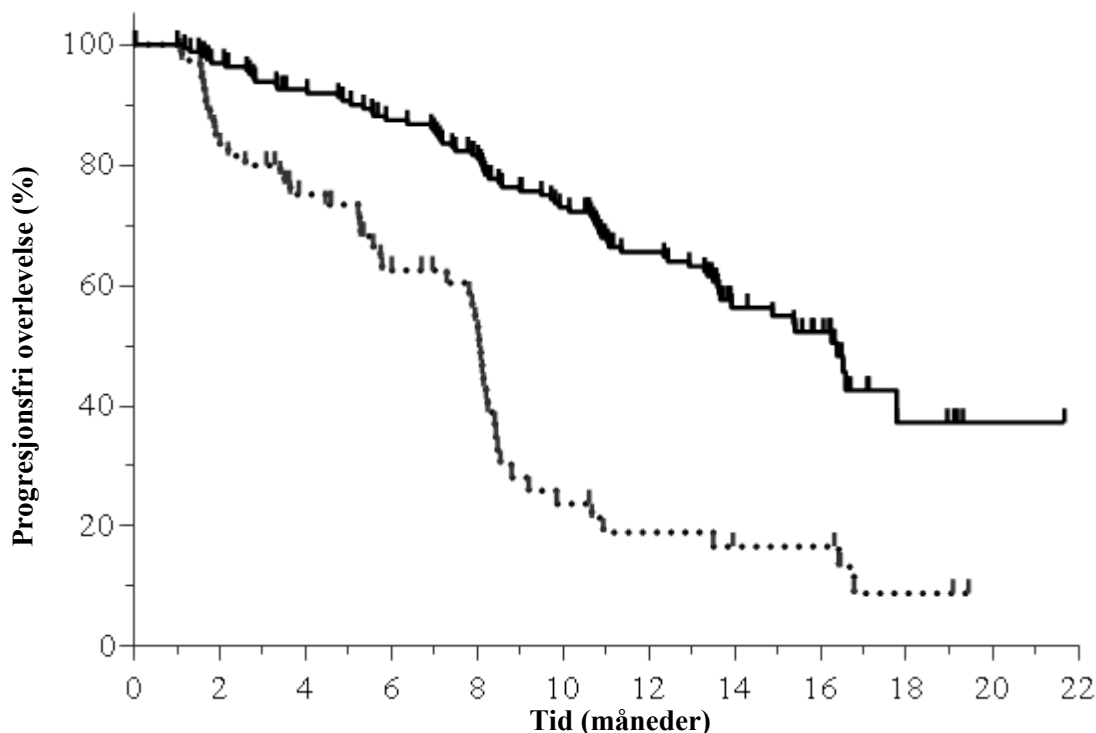
**LNR definert som andelen av forsøkspersoner som oppnådde en reduksjon på $\geq 50\%$ i SPD (summen av produktene av de største perpendikulære diametere) for indekslesjoner. Kun forsøkspersoner som hadde både vurdering ved «baseline» og ≥ 1 evaluerbar vurdering etter «baseline» ble inkludert i denne analysen.

Tabell 6: Oppsummering av PFS og responsrater i forhåndsspesifiserte undergrupper fra studie 312-0119

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

KI: konfidensintervall; O: ofatumumab; N: antall forsøkspersoner per gruppe.

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



N med risiko (hendelser)

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)

Heltrukket linje: idelalisib + O (N = 174), stiplet linje: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: antall forsøkspersoner per gruppe

Klinisk effekt ved follikulært lymfom

Sikkerhet og effekt av idelalisib ble vurdert i en klinisk multisenterstudie med én gruppe (studie 101-09) utført med 125 forsøkspersoner med indolent B-celle non-Hodgkins lymfom (iNHL, inkludert: FL, n=72; SLL, n=28; lymfoplasmacytisk lymfom/Waldenströms makroglobulinemi [LPL/WM], n=10; og marginalsonelymfom [MZL; *marginal zone lymphoma*], n=15). Alle forsøkspersoner var refraktære overfor rituksimab og 124 av 125 forsøkspersoner var refraktære overfor minst ett alkyliserende stoff. Hundreogtolv (89,6 %) forsøkspersoner var refraktære overfor sitt forrige regime før de startet i studien.

Av de 125 inkluderte forsøkspersonene var 80 (64 %) menn, median alder var 64 år (område: 33 til 87), og 110 (89 %) var hvite. Forsøkspersonene fikk 150 mg idelalisib oralt to ganger daglig til tegn på sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Det primære endepunktet var ORR definert som andelen av forsøkspersoner som oppnådde en CR eller PR (basert på de reviderte responskriteriene for malignt lymfom [Cheson]), og for forsøkspersoner med Waldenströms makroglobulinemi, en liten respons (MR; *minor response*) (basert på responsvurderingen for Waldenströms makroglobulinemi [Owen]). DOR var et sekundært endepunkt og ble definert som tiden fra første dokumenterte respons (CR, PR eller MR) til den første dokumentasjonen av sykdomsprogresjon eller død av en hvilken som helst årsak. Effektrresultater er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7: Oppsummering av effekt i studie 101-09 (IRC-vurdering)

Karakteristikk	Samlet iNHL-kohort (N = 125) n (%)	FL undergruppe (N = 72) n (%)
ORR* 95 % KI	72 (57,6 %) 48,4 – 66,4	40 (55,6 %) 43,4 – 67,3
Responskategori*†		
CR	13 (10,4 %)	12 (16,7 %)
PR	58 (46,4 %)	28 (38,9 %)
DOR (måneder) median (95 % KI)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
PFS (måneder) median (95 % KI)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
OS (måneder) median (95 % KI)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NR)

KI: konfidensintervall; n: antall responderende forsøkspersoner

NR: ikke oppnådd

* Respons som fastslått av en uavhengig kontrollkomité (IRC; *independent review committee*) der ORR = full respons (CR) + delvis respons (PR) + liten respons (MR) hos forsøkspersoner med WM.

† I den samlede iNHL-kohorten hadde 1 forsøksperson (0,6 %) med WM MR som beste totalrespons

Median DOR for alle forsøkspersoner var 12,5 måneder (12,5 måneder for forsøkspersoner med SLL, og 11,8 måneder for forsøkspersoner med FL, 20,4 måneder for forsøkspersoner med LPL/WM og 18,4 måneder for forsøkspersoner med MZL). Blant de 122 forsøkspersonene med målbare lymfeknuter ved både «baseline» og etter «baseline», hadde 71 forsøkspersoner (58,2 %) oppnådd en reduksjon på ≥ 50 % fra «baseline» i SPD (summen av produktet av diametere) for indekslesjoner. Av de 53 forsøkspersonene som ikke responderte, hadde 41 (32,8 %) stabil sykdom, 10 (8,0 %) hadde progressiv sykdom og 2 (1,6 %) var ikke evaluerbare. Median OS, herunder langvarig oppfølging av alle 125 forsøkspersonene, var 48,6 måneder. Median OS, herunder langvarig oppfølging av alle forsøkspersoner med FL, var 61,2 måneder.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med idelalisib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av modne B-celle neoplasmer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av en enkeltdose av idelalisib, ble maksimal plasmakonsentrasjon observert 2 til 4 timer etter dosen etter matinntak og etter 0,5 til 1,5 timer under fastende forhold.

Etter administrasjon av 150 mg idelalisib to ganger daglig, var gjennomsnittlig (område) C_{max} og AUC ved steady-state henholdsvis 1953 (272; 3905) ng/ml og 10 439 (2349; 29 315) ng•t/ml for idelalisib og 4039 (669; 10 897) ng/ml og 39 744 (6002; 119 770) ng•t/ml for GS-563117. Plasmaeksposeringen (C_{max} og AUC) for idelalisib var omtrent doseproporsjonal mellom 50 mg og 100 mg og mindre enn doseproporsjonal over 100 mg.

Effekter av mat

Sammenlignet med fastende forhold resulterte ikke administrasjon av idelalisib i kapselformulering (tidlig utviklingsfase) sammen med et fettrikt måltid i noen endring i C_{max} , men ga en økning i gjennomsnittlig AUC_{inf} på 36 %. Idelalisib kan administreres uavhengig av mat.

Distribusjon

Idelalisib er 93–94 % bundet til humane plasmaproteiner ved konsentrasjoner som observeres klinisk. Gjennomsnittlig konsentrasjonsforhold blod/plasma var omkring 0,5. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet for idelalisib (gjennomsnitt) var omtrent 96 l.

Biotransformasjon

Idelalisib metaboliseres hovedsakelig via aldehydoksidasen og i mindre grad via CYP3A og UGT1A4. Den primære og eneste sirkulerende metabolitten, GS-563117, er inaktiv overfor PI3Kδ.

Eliminasjon

Den terminale eliminasjonshalveringstiden til idelalisib var 8,2 (område: 1,9; 37,2) timer og tilsynelatende clearance av idelalisib var 14,9 (område: 5,1; 63,8) l/t etter oral administrasjon av idelalisib 150 mg to ganger daglig. Etter én oral enkeltdose på 150 mg med [¹⁴C]-merket idelalisib, ble henholdsvis omkring 78 % og 15 % utskilt i feces og urin. Uendret idelalisib sto for 23 % av total radioaktivitet gjenfunnet i urin i løpet av 48 timer, og 12 % av total radioaktivitet gjenfunnet i feces i løpet av 144 timer.

In vitro-interaksjonsdata

In vitro-data viste at idelalisib ikke er en hemmer av metabolismeenzymene CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A eller UGT1A1, eller av transportørene OAT1, OAT3 eller OCT2.

GS-563117 er ikke en hemmer av metabolismeenzymene CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller UGT1A1, eller av transportørene P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT2.

Spesielle populasjoner

Kjønn og etnisitet

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerte at kjønn og etnisitet ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponering for idelalisib eller GS-563117.

Eldre

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerte at alder ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponering for idelalisib eller GS-563117, inkludert eldre forsøkspersoner (65 år og eldre), sammenlignet med yngre forsøkspersoner.

Nedsatt nyrefunksjon

En studie av farmakokinetikken og sikkerheten til idelalisib ble utført hos friske forsøkspersoner og forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert CrCl 15–29 ml/minutt). Etter én enkeltdose på 150 mg ble ingen klinisk relevante endringer i eksponering for idelalisib eller GS-563117 observert hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Nedsatt leverfunksjon

En studie av farmakokinetikken og sikkerheten til idelalisib ble utført hos friske forsøkspersoner og forsøkspersoner med moderat (Child-Pugh klasse B) eller alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon. Etter én enkeltdose på 150 mg var AUC (totalt, dvs. bundet pluss ubundet) for idelalisib ~60 % høyere ved moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med parede kontroller. AUC (ubundet) for idelalisib etter at forskjeller i proteinbindingen er tatt med i beregningen, var ~80 % (1,8 ganger) høyere ved moderat nedsatt funksjon og ~152 % (2,5 ganger) høyere ved alvorlig nedsatt funksjon, sammenlignet med parede kontroller.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til idelalisib hos pediatrik forsøkspersoner har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

Idelalisib induerte tap av lymfatisk vev i milt, thymus, lymfeknuter og tarmrelatert lymfatisk vev. B-lymfocyttafhengige områder var generelt mer utsatte enn T-lymfocyttafhengige områder. Hos rotter hadde idelalisib potensiale til å hemme T-avhengig antistoffrespons. Idelalisib hemmet imidlertid ikke den normale vertsresponsen overfor *Staphylococcus aureus*, og forverret ikke den benmargshemmende effekten av cyklofosamid. Det er ikke ansett at idelalisib har en bred immunsuppressiv aktivitet.

Idelalisib induerte inflammatoriske endringer hos både rotter og hunder. I studier på opptil 4 uker med rotter og hunder, ble levernekrose sett ved henholdsvis 7 og 5 ganger human eksponering basert på AUC. Forhøyede transaminaser i serum korrelerte med levernekrose hos hunder, men ble ikke sett hos rotter. Nedsatt leverfunksjon eller kronisk forhøyede transaminaser ble ikke sett hos rotter eller hunder i studier som varte i 13 uker eller mer.

Gentoksisitet

Idelalisib induerte ikke mutasjoner i den mikrobielle mutageneseanalysen (Ames), var ikke klastogent i *in vitro*-kromosomavviksanalysen med lymfocytter fra humant perifert blod, og var ikke gentoksisisk i *in vivo*-mikrokjernestudien med rotter.

Karsinogenitet

Idelalisibs karsinogenitet ble evaluert i en 26-ukers studie av transgene RasH2-mus og en 2-årig studie av rotter. Idelalisib var ikke karsinogent ved eksponeringer hos mus opptil 1,4/7,9 ganger (hanner/hunner) eksponeringen hos pasienter med hematologiske maligniteter som fikk anbefalt dose på 150 mg to ganger daglig. Det ble observert en doserelatert økning i øyellesvulster i pankreas med lav insidens hos hannrotter ved eksponeringer opptil 0,4 ganger human eksponering ved anbefalt dose. Tilsvarende funn ble ikke observert hos hunnrotter ved 0,62 gangers eksponeringsmargin.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

I studier av embryoføtal utvikling hos rotter ble det observert økt tap etter implantasjon, misdannelser (fravær av kaudalvirvler og i noen tilfeller også sakralvirvler), variasjoner i skjelett og lavere fostervekt. Misdannelser ble observert ved eksponeringer fra 12 ganger human eksponering basert på AUC. Effekter på embryoføtal utvikling ble ikke undersøkt i en annen art.

Degenerering av sædgangene i testiklene ble observert i 2- til 13-ukers studier med gjentatt dosering hos hunder og rotter, men ikke i studier som varte i 26 uker eller mer. I en studie av fertilitet hos hannrotter ble reduksjon i bitestikkel- og testikkelvekt observert, men det ble ikke observert noen bivirkninger for parrings- eller fertilitetsparametre, og heller ingen degenerering eller redusert spermatogenese. Fertiliteten til hunnrotter ble ikke påvirket.

Fototoksisitet

Evaluering av potensialet for fototoksisitet i den embryonale murine fibroblastcellelinjen BALB/c 3T3 gav ikke grunnlag for konklusjoner for idelalisib, på grunn av cytotoksisitet i *in vitro*-analysen. Den primære metabolitten, GS-563117, kan forsterke fototoksisiteten når cellene samtidig utsettes for UVA-lys. Det finnes en potensiell risiko for at idelalisib, via den primære metabolitten, GS-563117, kan føre til fotosensitivitet hos behandlede pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Hydroksypropylcellulose (E463)
Krysskarmellosenatrium
Natriumstivelseglykolat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1521)
Titandioksid (E171)
Talkum (E553B)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE), med lokk av polypropylen og barnesikret lukkeanordning, som inneholder 60 filmdrasjerte tabletter og polyestervatt.

Hver eske inneholder 1 boks.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/938/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. september 2014

Dato for siste fornyelse: 30. april 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 8 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**MERKING PÅ ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zydelig 100 mg tabletter, filmdrasjerte
idelalisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg idelalisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje (E110), se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter, filmdrasjerte
60 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/938/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zydelig 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**MERKING PÅ BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zydelig 100 mg tabletter, filmdrasjerte
idelalisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg idelalisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje (E110), se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter, filmdrasjerte
60 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/938/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ikke relevant.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

MERKING PÅ ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zydelig 150 mg tabletter, filmdrasjerte
idelalisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg idelalisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter, filmdrasjerte
60 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/938/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Zydelig 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

MERKING PÅ BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zydelig 150 mg tabletter, filmdrasjerte
idelalisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg idelalisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter, filmdrasjerte
60 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/938/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Zydelig 100 mg tabletter, filmdrasjerte idelalisib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zydelig er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zydelig
3. Hvordan du bruker Zydelig
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zydelig
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zydelig er og hva det brukes mot

Zydelig er et legemiddel mot kreft, som inneholder virkestoffet idelalisib. Det virker ved å blokkere effekten til et enzym, som er involvert i formering og overlevelse av noen hvite blodceller kalt lymfocytter. Enzymet er overaktivert i visse ondartede hvite blodceller. Zydelig vil, ved å blokkere dette enzymet, drepe og redusere antallet kreftceller.

Zydelig kan brukes til behandling av to forskjellige krefttyper hos voksne:

Kronisk lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er kreft i en type hvite blodceller kalt B-lymfocytter. Ved denne sykdommen deler lymfocyttene seg for fort og lever for lenge, så det er for mange av dem som sirkulerer i blodet.

Ved KLL benyttes behandling med Zydelig sammen med et annet legemiddel (rituksimab) hos pasienter som har visse høyrisikofaktorer, eller hos pasienter hvor kreften har kommet tilbake etter minst én tidligere behandling.

Follikulært lymfom

Follikulært lymfom (FL) er kreft i en type hvite blodceller kalt B-lymfocytter. Ved FL deler lymfocyttene seg for fort og lever for lenge, så det er for mange av dem i lymfeknutene. Zydelig brukes alene hos pasienter hvor behandling ikke har hatt effekt på FL etter to tidligere kreftbehandlinger.

2. Hva du må vite før du bruker Zydelig

Bruk ikke Zydelig

- dersom du er **allergisk** overfor idelalisib eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
→ **Snakk med lege** hvis dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Zydelig. Si fra til legen din:

- dersom du har leverproblemer
- dersom du har andre sykdommer eller lidelser (særlig en infeksjon eller feber)

Alvorlige og dødelige infeksjoner har forekommet hos pasienter som tok Zydelig. Du bør ta ytterligere legemidler som legen din har gitt deg, mens du tar Zydelig, for å unngå en viss type infeksjon. Legen din vil følge deg opp for tegn på infeksjon. Snakk med legen umiddelbart dersom du blir syk (spesielt ved feber, hoste eller dersom du har vanskelig for å puste) mens du tar Zydelig.

Snakk med legen umiddelbart hvis du eller andre legger merke til følgende hos deg: hukommelsestap, problemer med å tenke, vansker med å gå eller synstap – dette kan skyldes en svært sjelden men alvorlig hjerneinfeksjon som kan være dødelig (progressiv multifokal leukoencefalopati, PML).

Du må ta regelmessige blodprøver før og under behandling med Zydelig. Dette for å kontrollere at du ikke har en infeksjon, at leveren din fungerer som den skal, og at blodverdiene dine er normale. Hvis det blir nødvendig, kan det hende legen din velger å stoppe behandlingen en stund for å la leveren din restituere seg, før behandlingen starter igjen ved samme eller en lavere dose. Det kan også hende at legen din velger å stoppe behandlingen med Zydelig permanent.

Zydelig kan forårsake kraftig diaré. Si fra til legen din umiddelbart ved første tegn på diaré.

Zydelig kan forårsake lungebetennelse. Si fra til legen din umiddelbart:

- dersom du får hoste eller hosten blir forverret
- dersom du er kortpustet eller har vanskelig for å puste

Alvorlige tilstander med dannelse av hudblemmer, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert i forbindelse med behandling med idelalisib. Stopp bruken av idelalisib og ta kontakt med lege umiddelbart hvis du merker noen av symptomene som er beskrevet i avsnitt 4.

Si fra til legen din umiddelbart:

- dersom huden din er rød med blemmedannelse
- dersom du har hevelser og blemmedannelse i slimhinnene i munnen, hals, nese, kjønnsorganer og/eller øyne

Laboratorieprøver kan vise en økning i hvite blodceller (kalt lymfocytter) i blodet de første ukene av behandlingen. Dette er forventet og kan vare noen måneder. Dette betyr vanligvis ikke at blodkrefteften blir verre. Legen din vil sjekke blodverdiene før og under behandling med Zydelig, og i sjeldne tilfeller kan det være nødvendig å gi deg et annet legemiddel. Snakk med legen om hva prøveresultatene dine betyr.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år, siden det ikke har blitt studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Zydelig

Zydelig bør ikke brukes sammen med andre legemidler, med mindre legen din har fortalt deg at det er trygt å gjøre det.

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er ekstremt viktig fordi bruk av flere legemidler samtidig kan øke eller redusere effekten deres.

Hvis du bruker Zydelig sammen med visse legemidler, kan det hindre dem i å fungere som de skal eller det kan gjøre bivirkninger verre. Du må spesielt si fra til legen din dersom du bruker noen av følgende:

- **alfuzosin**, et legemiddel som brukes til å behandle forstørret prostata
- **dabigatran, warfarin**, blodfortynnende legemidler
- **amiodaron, bepridil, disopyramid, lidokain, kinidin**, legemidler til behandling av hjerteproblemer
- **dihydroergotamin, ergotamin**, legemidler som brukes til å behandle migrene
- **cisaprid**, et legemiddel som brukes til å lindre enkelte mageproblemer
- **pimozid**, et legemiddel som brukes til å behandle unormale tanker eller følelser
- **midazolam, triazolam**, ved inntak via munnen til å hjelpe deg med å sove og/eller lindre angst
- **kvetiapin**, et legemiddel som brukes til å behandle schizofreni, bipolar lidelse og alvorlige depressive lidelser
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin**, legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk og hjerteproblemer
- **bosentan**, et legemiddel som brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon
- **sildenafil, tadalafil**, legemidler som brukes til behandling av impotens og pulmonal hypertensjon, en lungesykdom som gjør det vanskelig å puste
- **budesonid, flutikason**, legemidler som brukes til behandling av høysnue og astma, og **salmeterol**, som brukes til behandling av astma
- **rifabutin**, et legemiddel som brukes til behandling av infeksjoner, herunder tuberkulose
- **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol**, legemidler som brukes til behandling av soppinfeksjoner
- **boceprevir, telaprevir**, legemidler som brukes til behandling av hepatitt C
- **karbamazepin, S-mefenytin, fenytoin**, legemidler som brukes for å forebygge epilepsianfall
- **rifampicin**, et legemiddel som brukes for å forebygge og behandle tuberkulose og andre infeksjoner
- **johannesurt** (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel som brukes mot depresjon og angst
- **alfentanil, fentanyl, metadon, buprenorfin/nalokson**, legemidler som brukes til smertelindring
- **ciklosporin, sirolimus, takrolimus**, legemidler som brukes til å kontrollere kroppens immunrespons etter en transplantasjon
- **kolkisin**, et legemiddel til behandling av gikt
- **trazodon**, et legemiddel til behandling av depresjon
- **buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, legemidler til behandling av nevrologiske sykdommer
- **dasatinib, nilotinib, paklitaksel, vinblastin, vinkristin**, legemidler til behandling av kreft
- **hormonelle prevensjonsmidler, tatt via munnen eller implanterte**, brukes for å hindre graviditet
- **klaritromycin, telitromycin**, legemidler til behandling av bakterieinfeksjoner
- **atorvastatin, lovastatin, simvastatin**, legemidler som brukes til å senke kolesterolnivået

Zydelig kan bli foreskrevet sammen med andre legemidler til behandling av KLL. Det er svært viktig at du også leser pakningsvedleggene som følger med disse legemidlene.

Spør legen din dersom du har noen spørsmål om noen av legemidlene dine.

Graviditet og amming

- **Zydelig skal ikke brukes under graviditet.** Det er ingen informasjon om sikkerheten til dette legemidlet hos gravide kvinner.
- **Bruk en svært sikker prevensjonsmetode** for å unngå å bli gravid, mens du blir behandlet med Zydelig og i 1 måned etter din siste behandling.
- **Zydelig kan føre til at p-pillen og implanterte hormonelle prevensjonsmidler virker dårligere.** Du må også bruke en barrieremetode, f.eks. kondom eller spiral, når du tar Zydelig og i 1 måned etter siste behandling.
- **Si fra til legen din umiddelbart dersom du blir gravid.**

Du bør ikke amme mens du bruker Zydelig. Dersom du ammer, må du snakke med legen din før du starter med behandlingen. Det er ukjent om virkestoffet i Zydelig blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Zydelig påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Zydelig inneholder paraoransje (E110)

Si fra til legen din dersom du er allergisk mot paraoransje (E110). Zydelig inneholder paraoransje som kan forårsake allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Zydelig

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 150 mg via munnen to ganger per dag. Legen kan imidlertid redusere denne dosen til 100 mg to ganger per dag dersom du opplever visse bivirkninger.

Zydelig kan tas med eller uten mat.

Svelg tablettene hel. Ikke tygg eller knus tablettene. Si fra til legen din dersom du har problemer med å svelge tabletter.

Dersom du tar for mye av Zydelig

Hvis du ved et uhell tar mer enn anbefalt dose av Zydelig, kan det hende at det er en større risiko for bivirkninger av dette legemidlet (se pkt. 4, *Mulige bivirkninger*).

Ta kontakt med lege eller nærmeste akuttmottak umiddelbart for råd. Ha boksen og dette pakningsvedlegget med deg slik at du enkelt kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Zydelig

Pass på å ikke hoppe over en dose med Zydelig. Dersom du glemmer en dose i inntil 6 timer, kan du ta den uteglemte dosen umiddelbart. Ta deretter neste dose som vanlig. Dersom du glemmer en dose i mer enn 6 timer, skal du vente og ta neste dose til vanlig tid.

Ikke avbryt behandling med Zydelig

Ikke avbryt behandling med dette legemidlet med mindre legen din ber deg om å gjøre det.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige.

AVBRYT behandling med Zydelig og søk medisinsk hjelp umiddelbart hvis noe av det følgende oppstår:

- rødlige flekker på overkroppen, små avgrensede forandringer i fargen på huden, ofte med blemmer i midten, avflassing av hud, sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne. Før disse alvorlige hudutslettene kan du oppleve feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).
- utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter (DRESS syndrom).

Andre bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger

(kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- diaré/betennelse i tykktarmen
- utslett
- endringer i antall hvite blodceller
- infeksjoner
- feber

Blodprøver kan også vise:

- forhøyede nivåer av leverenzymmer i blodet

Vanlige bivirkninger

(kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- lungebetennelse
- leverskade

Blodprøver kan også vise:

- forhøyede nivåer av fett i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zydelig

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zydelig

- **Virkestoff** er idelalisib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg idelalisib.
- **Andre innholdstoffer:**
Tablettkjerne:
Mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose (E463), krysskarmellosenatrium, natriumstivelseglykolat, magnesiumstearat.

Filmdrasjering:
Polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), titandioksid (E171), talkum (E553B), paraoransje (E110) (se avsnitt 2, *Hva du må vite før du bruker Zydelig*).

Hvordan Zydelig ser ut og innholdet i pakningen

De filmdrasjerte tablettene er oransje, ovale tabletter merket med "GSI" på den ene siden og "100" på den andre siden.

Følgende pakningsstørrelse er tilgjengelig: yttereske som inneholder 1 plastboks med 60 filmdrasjerte tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Zydelig 150 mg tabletter, filmdrasjerte idelalisib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zydelig er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zydelig
3. Hvordan du bruker Zydelig
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zydelig
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zydelig er og hva det brukes mot

Zydelig er et legemiddel mot kreft, som inneholder virkestoffet idelalisib. Det virker ved å blokkere effekten til et enzym, som er involvert i formering og overlevelse av noen hvite blodceller kalt lymfocytter. Enzymet er overaktivert i visse ondartede hvite blodceller. Zydelig vil, ved å blokkere dette enzymet, drepe og redusere antallet kreftceller.

Zydelig kan brukes til behandling av to forskjellige krefttyper hos voksne:

Kronisk lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er kreft i en type hvite blodceller kalt B-lymfocytter. Ved denne sykdommen deler lymfocyttene seg for fort og lever for lenge, så det er for mange av dem som sirkulerer i blodet.

Ved KLL benyttes behandling med Zydelig sammen med et annet legemiddel (rituksimab) hos pasienter som har visse høyrisikofaktorer, eller hos pasienter hvor kreften har kommet tilbake etter minst én tidligere behandling.

Follikulært lymfom

Follikulært lymfom (FL) er kreft i en type hvite blodceller kalt B-lymfocytter. Ved FL deler lymfocyttene seg for fort og lever for lenge, så det er for mange av dem i lymfeknutene. Zydelig brukes alene hos pasienter hvor behandling ikke har hatt effekt på FL etter to tidligere kreftbehandlinger.

2. Hva du må vite før du bruker Zydelig

Bruk ikke Zydelig

- dersom du er **allergisk** overfor idelalisib eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
→ **Snakk med lege** hvis dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Zydelig. Si fra til legen din:

- dersom du har leverproblemer
- dersom du har andre sykdommer eller lidelser (særlig en infeksjon eller feber)

Alvorlige og dødelige infeksjoner har forekommet hos pasienter som tok Zydelig. Du bør ta ytterligere legemidler som legen din har gitt deg, mens du tar Zydelig, for å unngå en viss type infeksjon. Legen din vil følge deg opp for tegn på infeksjon. Snakk med legen umiddelbart dersom du blir syk (spesielt ved feber, hoste eller dersom du har vanskelig for å puste) mens du tar Zydelig.

Snakk med legen umiddelbart hvis du eller andre legger merke til følgende hos deg: hukommelsestap, problemer med å tenke, vansker med å gå eller synstap – dette kan skyldes en svært sjelden men alvorlig hjerneinfeksjon som kan være dødelig (progressiv multifokal leukoencefalopati, PML).

Du må ta regelmessige blodprøver før og under behandling med Zydelig. Dette for å kontrollere at du ikke har en infeksjon, at leveren din fungerer som den skal, og at blodverdiene dine er normale. Hvis det blir nødvendig, kan det hende legen din velger å stoppe behandlingen en stund for å la leveren din restituere seg før behandlingen starter igjen ved samme eller en lavere dose. Det kan også hende at legen din velger å stoppe behandlingen med Zydelig permanent.

Zydelig kan forårsake kraftig diaré. Si fra til legen din umiddelbart ved første tegn på diaré.

Zydelig kan forårsake lungebetennelse. Si fra til legen din umiddelbart:

- dersom du får hoste eller hosten blir forverret
- dersom du er kortpustet eller har vanskelig for å puste

Alvorlige tilstander med dannelse av hudblemmer, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert i forbindelse med behandling med idelalisib. Stopp bruken av idelalisib og ta kontakt med lege umiddelbart hvis du merker noen av symptomene som er beskrevet i avsnitt 4.

Si fra til legen din umiddelbart:

- dersom huden din er rød med blemmedannelse
- dersom du har hevelser og blemmedannelse i slimhinnene i munnen, hals, nese, kjønnsorganer og/eller øyne

Laboratorieprøver kan vise en økning i hvite blodceller (kalt lymfocytter) i blodet de første ukene av behandlingen. Dette er forventet og kan vare noen måneder. Dette betyr vanligvis ikke at blodkrefteften blir verre. Legen din vil sjekke blodverdiene før og under behandling med Zydelig, og i sjeldne tilfeller kan det være nødvendig å gi deg et annet legemiddel. Snakk med legen om hva prøveresultatene dine betyr.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år, siden det ikke har blitt studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Zydelig

Zydelig bør ikke brukes sammen med andre legemidler, med mindre legen din har fortalt deg at det er trygt å gjøre det.

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er ekstremt viktig fordi bruk av flere legemidler samtidig kan øke eller redusere effekten deres.

Hvis du bruker Zydelig sammen med visse legemidler, kan det hindre dem i å fungere som de skal, eller det kan gjøre bivirkninger verre. Du må spesielt si fra til legen din dersom du bruker noen av følgende:

- **alfuzosin**, et legemiddel som brukes til å behandle forstørret prostata
- **dabigatran, warfarin**, blodfortynnende legemidler
- **amiodaron, bepridil, disopyramid, lidokain, kinidin**, legemidler til behandling av hjerteproblemer
- **dihydroergotamin, ergotamin**, legemidler som brukes til å behandle migrene
- **cisaprid**, et legemiddel som brukes til å lindre enkelte mageproblemer
- **pimozid**, et legemiddel som brukes til å behandle unormale tanker eller følelser
- **midazolam, triazolam**, ved inntak via munnen til å hjelpe deg med å sove og/eller lindre angst
- **kvetiapin**, et legemiddel som brukes til å behandle schizofreni, bipolar lidelse og alvorlige depressive lidelser
- **amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin**, legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk og hjerteproblemer
- **bosentan**, et legemiddel som brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon
- **sildenafil, tadalafil**, legemidler som brukes til behandling av impotens og pulmonal hypertensjon, en lungesykdom som gjør det vanskelig å puste
- **budesonid, flutikason**, legemidler som brukes til behandling av høysnue og astma, og **salmeterol**, som brukes til behandling av astma
- **rifabutin**, et legemiddel som brukes til behandling av infeksjoner, herunder tuberkulose
- **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol**, legemidler som brukes til behandling av soppinfeksjoner
- **boceprevir, telaprevir**, legemidler som brukes til behandling av hepatitt C
- **karbamazepin, S-mefenytin, fenytoin**, legemidler som brukes for å forebygge epilepsianfall
- **rifampicin**, et legemiddel som brukes for å forebygge og behandle tuberkulose og andre infeksjoner
- **johannesurt** (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel som brukes mot depresjon og angst
- **alfentanil, fentanyl, metadon, buprenorfin/nalokson**, legemidler som brukes til smertelindring
- **ciklosporin, sirolimus, takrolimus**, legemidler som brukes til å kontrollere kroppens immunrespons etter en transplantasjon
- **kolkisin**, et legemiddel til behandling av gikt
- **trazodon**, et legemiddel til behandling av depresjon
- **buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem**, legemidler til behandling av nevrologiske sykdommer
- **dasatinib, nilotinib, paklitaksel, vinblastin, vinkristin**, legemidler til behandling av kreft
- **hormonelle prevensjonsmidler, tatt via munnen eller implanterte**, brukes for å hindre graviditet
- **klaritromycin, telitromycin**, legemidler til behandling av bakterieinfeksjoner
- **atorvastatin, lovastatin, simvastatin**, legemidler som brukes til å senke kolesterolnivået

Zydelig kan bli foreskrevet sammen med andre legemidler til behandling av KLL. Det er svært viktig at du også leser pakningsvedleggene som følger med disse legemidlene.

Spør legen din dersom du har noen spørsmål om noen av legemidlene dine.

Graviditet og amming

- **Zydelig skal ikke brukes under graviditet.** Det er ingen informasjon om sikkerheten til dette legemidlet hos gravide kvinner.
- **Bruk en svært sikker prevensjonsmetode** for å unngå å bli gravid, mens du blir behandlet med Zydelig og i 1 måned etter din siste behandling.
- **Zydelig kan føre til at p-pillen og implanterte hormonelle prevensjonsmidler virker dårligere.** Du må også bruke en barrieremetode, f.eks. kondom eller spiral, når du tar Zydelig og i 1 måned etter siste behandling.
- **Si fra til legen din umiddelbart dersom du blir gravid.**

Du bør ikke amme mens du bruker Zydelig. Dersom du ammer, må du snakke med legen din før du starter med behandlingen. Det er ukjent om virkestoffet i Zydelig blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Zydelig påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Zydelig

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 150 mg via munnen to ganger per dag. Legen kan imidlertid redusere denne dosen til 100 mg to ganger per dag dersom du opplever visse bivirkninger.

Zydelig kan tas med eller uten mat.

Svelg tabletten hel. Ikke tygg eller knus tabletten. Si fra til legen din dersom du har problemer med å svelge tabletter.

Dersom du tar for mye av Zydelig

Hvis du ved et uhell tar mer enn anbefalt dose av Zydelig, kan det hende at det er en større risiko for bivirkninger av dette legemidlet (se pkt. 4, *Mulige bivirkninger*).

Ta kontakt med lege eller nærmeste akuttmottak umiddelbart for råd. Ha boksen og dette pakningsvedlegget med deg slik at du enkelt kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Zydelig

Pass på å ikke hoppe over en dose med Zydelig. Dersom du glemmer en dose i inntil 6 timer, kan du ta den uteglemte dosen umiddelbart. Ta deretter neste dose som vanlig. Dersom du glemmer en dose i mer enn 6 timer, skal du vente og ta neste dose til vanlig tid.

Ikke avbryt behandling med Zydelig

Ikke avbryt behandling med dette legemidlet med mindre legen din ber deg om å gjøre det.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige.

AVBRYT behandling med Zydelig og søk medisinsk hjelp umiddelbart hvis noe av det følgende oppstår:

- rødlige flekker på overkroppen, små avgrensede forandringer i fargen på huden, ofte med blemmer i midten, avflassing av hud, sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne. Før disse alvorlige hudutslettene kan du oppleve feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).
- utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter (DRESS syndrom).

Andre bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger

(kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- diaré/betennelse i tykktarmen
- utslett
- endringer i antall hvite blodceller
- infeksjoner
- feber

Blodprøver kan også vise:

- forhøyede nivåer av leverenzymmer i blodet

Vanlige bivirkninger

(kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- lungebetennelse
- leverskade

Blodprøver kan også vise:

- forhøyede nivåer av fett i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zydelig

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zydelig

- **Virkestoff er** idelalisib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg idelalisib.
- **Andre innholdsstoffer:**
Tablettkjerne:
Mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose (E463), krysskarmellosenatrium, natriumstivelseglykolat, magnesiumstearat.

Filmdrasjering:
Polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), titandioksid (E171), talkum (E553B), jernoksid, rødt (E172).

Hvordan Zydelig ser ut og innholdet i pakningen

De filmdrasjerte tablettene er rosa, ovale tabletter merket med "GSI" på den ene siden og "150" på den andre siden.

Følgende pakningsstørrelse er tilgjengelig: yttereske som inneholder 1 plastboks med 60 filmdrasjerte tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.