

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zydelig® 100 mg Filmtabletten
Zydelig® 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zydelig 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Idelalisib.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 0,1 mg Gelborange S (E110) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Zydelig 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 150 mg Idelalisib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Zydelig 100 mg Filmtabletten

Orangefarbene, ovale Filmtablette mit den Abmessungen 9,7 mm × 6,0 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ und auf der anderen Seite „100“ eingepreßt.

Zydelig 150 mg Filmtabletten

Rosafarbene, ovale Filmtablette mit den Abmessungen 10,0 mm × 6,8 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ und auf der anderen Seite „150“ eingepreßt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4), oder
- zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Zydelig initiiert wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Zydelig sollte von einem Arzt durchgeführt werden, der in der Anwendung von Krebstherapien erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Zydelig beträgt 150 mg oral zweimal täglich. Die Behandlung soll fortgesetzt werden, bis eine Krank-

heitsprogression oder nicht vertretbare Toxizität auftritt.

Wenn der Patient die Dosis von Zydelig um bis zu 6 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt hat, sollte der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich nachholen und dann das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn der Patient die Dosis um mehr als 6 Stunden versäumt hat, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Dosisanpassung

Erhöhte Lebertransaminase-Werte

Die Behandlung mit Zydelig muss unterbrochen werden, wenn eine Erhöhung der Aminotransferasewerte des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt (Alaninaminotransferase [ALT]/Aspartataminotransferase [AST] > 5 × oberer Normwert). Sobald die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind (ALT/AST ≤ 3 × oberer Normwert), kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.

Wenn dieses Ereignis nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden.

Wenn dieses Ereignis erneut auftritt, muss die Behandlung mit Zydelig unterbrochen werden, bis die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind. Danach kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich nach Ermessen des Arztes in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Diarrhoe/Colitis

Die Behandlung mit Zydelig muss unterbrochen werden, wenn eine Diarrhoe/Colitis des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt. Sobald die Diarrhoe/Colitis auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen ist, kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Wenn die Diarrhoe/Colitis nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Pneumonitis

Die Behandlung mit Zydelig muss unterbrochen werden, wenn ein Verdacht auf Pneumonitis besteht. Nach dem Abklingen der Pneumonitis und falls eine erneute Behandlung angebracht ist, kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich in Be-

tracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Exanthem

Die Behandlung mit Zydelig muss unterbrochen werden, wenn ein Exanthem des Schweregrads 3 oder 4 vorliegt. Sobald das Exanthem auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen ist, kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Wenn das Exanthem nicht mehr auftritt, kann die Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 150 mg zweimal täglich gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Neutropenie

Die Behandlung mit Zydelig sollte bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANZ) von weniger als 500 pro mm³ unterbrochen werden. Die ANZ sollte mindestens einmal wöchentlich überprüft werden, bis sie einen Wert von ≥ 500 pro mm³ erreicht hat. Danach kann die Behandlung mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Einleitung der Behandlung mit Zydelig bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Es liegen nur unzureichende Daten vor, um Dosisempfehlungen für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zu geben. Daher ist bei der Anwendung von Zydelig in dieser Patientenpopulation Vorsicht geboten und es wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zydelig bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zydelig ist zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen

| ANZ 1.000 bis < 1.500/mm ³ | ANZ 500 bis < 1.000/mm ³ | ANZ < 500/mm ³ |
|---------------------------------------|---|---|
| Einnahme von Zydelig fortsetzen. | Einnahme von Zydelig fortsetzen. ANZ mindestens einmal wöchentlich überprüfen. | Einnahme von Zydelig unterbrechen. ANZ mindestens einmal wöchentlich überprüfen, bis die ANZ einen Wert von ≥ 500/mm ³ erreicht. Danach kann die Einnahme von Zydelig mit einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. |

Zydelig® Filmtabletten



zu schlucken. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerkleinert werden. Die Filmtablette kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwerwiegende Infektionen

Die Behandlung mit Zydelig sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine aktuelle systemische bakterielle, Pilz- oder Virusinfektion nicht initiiert werden.

Unter Idelalisib sind schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen aufgetreten, darunter opportunistische Infektionen wie *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PJP) und Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV). Daher sollten alle Patienten über die gesamte Dauer der Behandlung mit Idelalisib prophylaktisch gegen eine PJP behandelt werden.

Die Patienten sollten über die gesamte Dauer der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Atemwegserkrankungen überwacht werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, neu auftretende Atemwegssymptome unverzüglich zu melden.

Es sollten regelmäßig klinische und Laboruntersuchungen auf eine CMV-Infektion durchgeführt werden. Bei Hinweisen auf eine Infektion oder Virämie ist die Behandlung mit Zydelig abzubrechen.

Neutropenie

Bei mit Idelalisib behandelten Patienten sind behandlungsbedingte Neutropenien vom Schweregrad 3 oder 4 einschließlich febriler Neutropenien aufgetreten. Bei allen Patienten sollte in den ersten 6 Monaten der Idelalisib-Therapie mindestens alle 2 Wochen das Blutbild bestimmt werden, während die Bestimmung bei Patienten mit einer ANZ von weniger als 1.000 pro mm³ mindestens einmal wöchentlich erfolgen sollte (siehe Abschnitt 4.2).

Erhöhte Transaminase-Werte

In klinischen Studien mit Idelalisib sind ALT- und AST-Erhöhen des Schweregrads 3 und 4 (> 5 × oberer Normwert) aufgetreten. Diese Laborbefunde traten in der Regel innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung auf, verliefen in der Regel asymptomatisch und waren bei Unterbrechung der Anwendung reversibel. Die meisten Patienten nahmen die Anwendung mit einer niedrigeren Dosierung wieder auf, ohne dass dieses Ereignis erneut auftrat (siehe Abschnitt 4.2). Die ALT-, AST- und Gesamtbilirubin-Werte müssen bei allen Patienten alle 2 Wochen in den ersten 3 Behandlungsmonaten bestimmt werden, danach wenn klinisch angezeigt. Wenn eine Erhöhung der ALT- und/oder AST-Werte des Schweregrads 2 oder höher auftritt, müssen die Patienten wöchentlich überwacht werden, bis die Werte auf Schweregrad 1 oder niedriger zurückgegangen sind.

Diarrhoe/Colitis

Fälle von schwerer Colitis, die in Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen, traten relativ spät (mehrere Monate) nach Behandlungsbeginn auf. Diese Fälle gingen zuweilen mit einer schnellen Verschlechterung einher, klangen jedoch innerhalb weniger Wochen nach Unterbrechung der Anwendung und zusätzlicher symptomatischer Behandlung (z.B. antiinflammatorische Wirkstoffe wie enteral angewendetes Budesonid) wieder ab.

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Behandlung von Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung in der Vorgeschichte vor.

Pneumonitis

Fälle von Pneumonitis wurden in klinischen Studien mit Idelalisib gemeldet. Patienten mit schwerwiegenden pulmonalen Ereignissen, die nicht auf eine konventionelle antimikrobielle Therapie ansprechen, sollten auf eine arzneimittelinduzierte Pneumonitis untersucht werden. Bei Verdacht auf eine Pneumonitis sollte die Therapie mit Idelalisib unterbrochen und der Patient entsprechend behandelt werden. Bei einer mittelgradigen oder schweren symptomatischen Pneumonitis muss die Behandlung abgebrochen werden.

CYP3A-Induktoren

Die Idelalisib-Exposition kann bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren wie z.B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) oder Carbamazepin verringert sein. Da eine Verringerung der Plasmakonzentration von Idelalisib zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Zydelig mit mittelstarken oder starken CYP3A-Induktoren vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A-Substrate

Der Hauptmetabolit von Idelalisib, GS-563117, ist ein starker CYP3A4-Inhibitor. Daher besteht für Idelalisib die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die durch CYP3A metabolisiert werden, was zu einer erhöhten Serumkonzentration des anderen Arzneimittels führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Bei gleichzeitiger Anwendung von Idelalisib mit anderen Arzneimitteln muss die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) des anderen Arzneimittels hinsichtlich der Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib mit CYP3A-Substraten mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (z.B. Alfuzosin, Amiodaron, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Ergotamin, Dihydroergotamin, Quetiapin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Midazolam, Triazolam) sollte vermieden werden. Wenn möglich, sollten andere Arzneimittel verwendet werden, die weniger empfindlich gegenüber einer CYP3A4-Hemmung sind.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen, da zu erwarten ist, dass die Exposition bei dieser Patientenpopulation erhöht ist, insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstö-

rung. Es wurden keine Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung in die klinischen Studien mit Idelalisib eingeschlossen. Bei der Anwendung von Zydelig in dieser Patientenpopulation ist Vorsicht geboten.

Chronische Hepatitis

Idelalisib wurde bei Patienten mit chronischer, aktiver Hepatitis, einschließlich viraler Hepatitis, nicht untersucht. Vorsicht ist angezeigt bei der Anwendung von Zydelig bei Patienten mit aktiver Hepatitis.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Idelalisib und 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Verhütungsmethode anwenden, da derzeit nicht bekannt ist, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt.

Zydelig 100 mg Filmtabletten

Sonstige Bestandteile

Zydelig enthält den Azofarbstoff Gelborange S (E110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Idelalisib wird hauptsächlich durch Aldehydoxidase metabolisiert und in geringerem Maße durch CYP3A und Glucuronidierung (UGT1A4). Sein Hauptmetabolit ist GS-563117, der pharmakologisch inaktiv ist. Idelalisib und GS-563117 sind Substrate von P-gp und BCRP.

Auswirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Idelalisib

CYP3A-Induktoren

In einer klinischen Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 150 mg Idelalisib und Rifampicin (einem starken CYP3A-Induktor) zu einer Verminderung der AUC_{inf} von Idelalisib um ~75 %. Die gleichzeitige Anwendung von Zydelig mit mittelstarken oder starken CYP3A-Induktoren wie z.B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut oder Carbamazepin sollte vermieden werden, da dies zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A/P-gp-Inhibitoren

In einer klinischen Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg Idelalisib und Ketoconazol (einem starken CYP3A-, P-gp- und BCRP-Inhibitor) in einer Dosierung von 400 mg einmal täglich zu einer Zunahme der C_{max} von Idelalisib um 26 % und der AUC_{inf} um 79 %. Bei der Anwendung mit einem CYP3A/P-gp-Inhibitor wird eine initiale Dosisanpassung von Idelalisib als nicht notwendig erachtet. Eine verstärkte Überwachung der Nebenwirkungen wird jedoch empfohlen.

Auswirkung von Idelalisib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

CYP3A-Substrate

Der Hauptmetabolit von Idelalisib, GS-563117, ist ein starker CYP3A-Inhibitor. In

einer klinischen Wechselwirkungsstudie führte die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib und Midazolam (einem sensitiven CYP3A-Substrat) zu einer Zunahme der C_{\max} von Midazolam um ~ 140 % und der AUC_{inf} um ~ 440 % infolge der CYP3A-Hemmung durch GS-563117. Die gleichzeitige Anwendung von Idelalisib und CYP3A-Substraten kann zu einer erhöhten systemischen Exposition der CYP3A-Substrate führen und deren therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen verstärken oder verlängern. Da die CYP3A4-Hemmung *in vitro* irreversibel war, ist zu erwarten, dass es nach Beendigung der Anwendung von Idelalisib mehrere Tage dauert, bis sich die Enzymaktivität normalisiert hat.

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Idelalisib und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind, sind in Tabelle 1 aufgeführt („↑“ bedeutet einen Anstieg). Diese Liste ist nicht vollständig und soll lediglich als Orientierung dienen. Im Allgemeinen muss die Fachinformation des anderen Arzneimittels hinsichtlich der Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

CYP2C8-Substrate

In vitro wirkte Idelalisib sowohl hemmend als auch induzierend auf CYP2C8. Es ist jedoch nicht bekannt, ob sich diese Wirkung auf CYP2C8-Substrate auf die *in vivo*-Situation übertragen lässt. Vorsicht ist ge-

boten, wenn Zydelig zusammen mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die Substrate von CYP2C8 sind (Paclitaxel), angewendet wird.

Substrate induzierbarer Enzyme (z. B. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 und UGT)

In vitro induzierte Idelalisib mehrere Enzyme, und ein Risiko für eine verminderte Exposition sowie eine dadurch verminderte Wirksamkeit der Substrate induzierbarer Enzyme wie CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 und UGT kann nicht ausgeschlossen werden. Vorsicht ist geboten, wenn Zydelig zusammen mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die Substrate dieser Enzyme sind (Warfarin, Phenytoin, S-Mephenytoin), angewendet wird.

BCRP, OATP1B1, OATP1B3 und P-gp-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Idelalisib 150 mg zweimal täglich bei gesunden Probanden führte zu vergleichbaren Expositionen für Rosuvastatin (AUC 90%-KI: 87; 121) und Digoxin (AUC 90%-KI: 98; 111), was darauf hinweist, dass es zu keiner klinisch bedeutsamen Hemmung von BCRP, OATP1B1/1B3 oder systemischem P-gp durch Idelalisib kommt. Das Risiko für eine P-gp-Hemmung im Gastrointestinaltrakt, die zu einer erhöhten Exposition der für intestinales P-gp empfindlichen Substrate wie Dabigatranetexilat führen kann, kann nicht ausgeschlossen werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Basierend auf Beobachtungen bei Tieren kann Idelalisib zur Schädigung des Fetus führen. Frauen sollten während der Einnahme von Zydelig und bis zu 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Zydelig und 1 Monat lang nach Beendigung der Behandlung eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Idelalisib die Wirksamkeit hormoneller Verhütungsmittel herabsetzt. Daher sollten Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode als zweite Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Idelalisib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Zydelig während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen Idelalisib und anderen Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind

| Arzneimittel | Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration | Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib |
|--|---|--|
| ALPHA-1-ADRENOZEPTOR-ANTAGONISTEN | | |
| Alfuzosin | ↑ Serumkonzentration | Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Alfuzosin angewendet werden. |
| ANALGETIKA | | |
| Fentanyl, Alfentanil, Methadon, Buprenorphin/Naloxon | ↑ Serumkonzentration | Es wird eine sorgfältige Überwachung der Nebenwirkungen (z. B. Atemdepression, Sedierung) empfohlen. |
| ANTIARRHYTHMIKA | | |
| Amiodaron, Chinidin | ↑ Serumkonzentration | Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Amiodaron oder Chinidin angewendet werden. |
| Bepidil, Disopyramid, Lidocain | ↑ Serumkonzentration | Eine klinische Überwachung wird empfohlen. |
| KREBSARZNEIMITTEL | | |
| Tyrosinkinaseinhibitoren wie Dasatinib und Nilotinib, auch Vincristin und Vinblastin | ↑ Serumkonzentration | Es wird eine sorgfältige Überwachung der Verträglichkeit dieser Krebsarzneimittel empfohlen. |
| ANTIKOAGULANZIEN | | |
| Dabigatran, Rivaroxaban, Warfarin | ↑ Serumkonzentration | Es wird empfohlen, bei gleichzeitiger Anwendung und nach dem Absetzen der Behandlung mit Idelalisib die Internationale Normalisierte Ratio (INR) zu überwachen. |
| ANTIKNVULSIVA | | |
| Carbamazepin | ↑ Serumkonzentration | Die Arzneimittelkonzentration des Antikonvulsivums sollte überwacht werden. |
| ANTIDEPRESSIVA | | |
| Trazodon | ↑ Serumkonzentration | Es wird empfohlen, die Dosis des Antidepressivums vorsichtig zu titrieren und die antidepressive Wirkung zu überwachen. |
| ARZNEIMITTEL GEGEN GICHT | | |
| Colchicin | ↑ Serumkonzentration | Eine Reduktion der Colchicindosis kann erforderlich sein. Idelalisib sollte bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht gleichzeitig mit Colchicin angewendet werden. |
| ANTIHYPERTENSIVA | | |
| Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Nifedipin, Nicardipin | ↑ Serumkonzentration | Es wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkung und der Nebenwirkungen empfohlen. |

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

| Arzneimittel | Erwartete Wirkung von Idelalisib auf die Wirkstoffkonzentration | Klinische Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Idelalisib |
|---|---|--|
| ANTIINFECTIVA | | |
| Antimykotika | | |
| Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol | ↑ Serumkonzentration | Eine klinische Überwachung wird empfohlen. |
| Antimykobakterielle Wirkstoffe | | |
| Rifabutin | ↑ Serumkonzentration | Es wird eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis empfohlen. |
| HCV-Proteaseinhibitoren | | |
| Boceprevir, Telaprevir | ↑ Serumkonzentration | Eine klinische Überwachung wird empfohlen. |
| Makrolid-Antibiotika | | |
| Clarithromycin, Telithromycin | ↑ Serumkonzentration | Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] von 60–90 ml/min) ist keine Dosisanpassung von Clarithromycin erforderlich. Bei Patienten mit einer CrCl < 90 ml/min wird eine klinische Überwachung empfohlen. Bei Patienten mit einer CrCl < 60 ml/min sollte ein anderes Antibiotikum in Betracht gezogen werden. Bei Telithromycin wird eine klinische Überwachung empfohlen. |
| ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA | | |
| Quetiapin, Pimozid | ↑ Serumkonzentration | Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Quetiapin oder Pimozid angewendet werden. Es können andere Arzneimittel wie z. B. Olanzapin in Betracht gezogen werden. |
| ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN | | |
| Bosentan | ↑ Serumkonzentration | Vorsicht ist geboten und die Patienten müssen eng auf eine Bosentan-bedingte Toxizität überwacht werden. |
| MUTTERKORNALKALOIDE | | |
| Ergotamin, Dihydroergotamin | ↑ Serumkonzentration | Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Ergotamin oder Dihydroergotamin angewendet werden. |
| MITTEL ZUR VERBESSERUNG DER GASTROINTESTINALEN MOTILITÄT | | |
| Cisaprid | ↑ Serumkonzentration | Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Cisaprid angewendet werden. |
| GLUKOKORTIKOIDE | | |
| Inhalativ/nasal angewendete Kortikosteroide: Budesonid, Fluticason | ↑ Serumkonzentration | Eine klinische Überwachung wird empfohlen. |
| Oral angewendetes Budesonid | ↑ Serumkonzentration | Es wird eine klinische Überwachung auf verstärkte Anzeichen/Symptome der Kortikosteroid-Wirkungen empfohlen. |
| HMG-CoA-REDUKTASEHEMMER | | |
| Lovastatin, Simvastatin | ↑ Serumkonzentration | Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Lovastatin oder Simvastatin angewendet werden. |
| Atorvastatin | ↑ Serumkonzentration | Eine klinische Überwachung wird empfohlen und eine niedrigere Anfangsdosis von Atorvastatin kann in Betracht gezogen werden. Alternativ kann auch eine Umstellung auf Pravastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin in Betracht gezogen werden. |
| IMMUNSUPPRESSIVA | | |
| Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus | ↑ Serumkonzentration | Eine therapeutische Überwachung wird empfohlen. |
| INHALATIVE BETA-AGONISTEN | | |
| Salmeterol | ↑ Serumkonzentration | Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Idelalisib wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit Salmeterol, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie, führen. |
| PHOSPHODIESTERASE-HEMMER | | |
| Sildenafil | ↑ Serumkonzentration | Bei pulmonaler arterieller Hypertonie: Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Sildenafil angewendet werden. |
| Tadalafil | ↑ Serumkonzentration | Bei gleichzeitiger Anwendung von Tadalafil und Idelalisib ist Vorsicht geboten, einschließlich der Erwägung einer Dosisreduktion. Bei erektiler Dysfunktion: |
| Sildenafil, Tadalafil | ↑ Serumkonzentration | Bei der Verschreibung von Sildenafil oder Tadalafil mit Idelalisib ist besondere Vorsicht geboten und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, verbunden mit einer verstärkten Überwachung unerwünschter Ereignisse. |
| SEDATIVA/HYPNOTIKA | | |
| Midazolam (oral angewendet), Triazolam | ↑ Serumkonzentration | Idelalisib sollte nicht gleichzeitig mit Midazolam (oral angewendet) oder Triazolam angewendet werden. |
| Buspiron, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Zolpidem | ↑ Serumkonzentration | Eine Überwachung der Konzentrationen der Sedativa/Hypnotika wird empfohlen und eine Dosisreduktion kann in Betracht gezogen werden. |

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Idelalisib und seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Zydelig unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Idelalisib auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien weisen auf das Potential für schädliche Auswirkungen von Idelalisib auf die Fertilität und die fetale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zydelig hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Beurteilung der Nebenwirkungen beruht auf einer Studie der Phase 3 und sieben Studien der Phasen 1 und 2. Die Phase 3-Studie 312-0116 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie an 220 Patienten mit vorbehandelter CLL, die per Randomisierung im Verhältnis 1 : 1 der Behandlung mit Idelalisib + Rituximab oder mit Placebo + Rituximab zugeteilt wurden. In den Phase 1- und 2-Studien wurde die Sicherheit von Idelalisib bei 490 Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen untersucht; davon erhielten 354 Patienten Idelalisib (in verschiedenen Dosierungen) als Monotherapie und 136 Patienten erhielten Idelalisib in Kombination mit monoklonalen anti-CD20-Antikörpern.

Die während der Behandlung mit Idelalisib am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die unter der Behandlung mit Idelalisib allein oder in Kombination mit monoklonalen anti-CD20-Antikörpern gemeldet worden sind, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Organsystem und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Exanthem

Exantheme waren in der Regel von leichter bis mittelgradiger Ausprägung und führten bei ungefähr 2 % der Patienten zu einem Behandlungsabbruch. In Studie 312-0116 trat bei 24,5 % der Patienten, die Idelalisib + Rituximab erhielten, und bei 6,5 % der Patienten, die Placebo + Rituximab erhielten, ein Exanthem auf (gemeldet als exfoliative

Tabelle 2: Gemeldete unerwünschte Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien an Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die mit Idelalisib behandelt worden sind

| Nebenwirkung | Alle Schweregrade | Schweregrad ≥ 3 |
|---|-------------------|----------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | |
| Infektionen | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | |
| Neutropenie | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | |
| Pneumonitis | Häufig | Häufig |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | |
| Diarrhoe/Colitis | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | |
| Erhöhte Transaminasen | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | |
| Exanthem* | Sehr häufig | Häufig |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | |
| Pyrexie | Sehr häufig | Häufig |
| Untersuchungen | | |
| Erhöhte Triglyceride | Sehr häufig | Häufig |

* Umfasst die bevorzugten Bezeichnungen exfoliative Dermatitis; Arzneimittelexanthem; Exanthem/Hautausschlag; erythematöses Exanthem; generalisiertes Exanthem; makulöses Exanthem; makulopapulöses Exanthem; papulöses Exanthem; juckendes Exanthem und exfoliatives Exanthem.

Dermatitis, Arzneimittelexanthem, Exanthem/Hautausschlag, erythematöses Exanthem, generalisiertes Exanthem, makulöses Exanthem, makulopapulöses Exanthem, papulöses Exanthem und juckendes Exanthem). Bei diesen Patienten trat bei 3,6 %, die Idelalisib + Rituximab erhielten, und bei 0,9 %, die Placebo + Rituximab erhielten, ein Exanthem des Schweregrads 3 auf, während bei keinem Patienten ein unerwünschtes Ereignis des Schweregrads 4 auftrat. Eine Behandlung (z. B. mit topischen und/oder oralen Steroiden, Diphenhydramin) des Exanthems sowie die Unterbrechung der Anwendung von Zydelig in schweren Fällen führten in der Regel zum Abklingen des Exanthems (siehe Abschnitt 5.3, Phototoxizität).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen von Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) überwacht werden. Die Be-

handlung einer Überdosis mit Zydelig umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalzeichen sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX47

Wirkmechanismus

Idelalisib hemmt die Phosphatidylinositol-3-Kinase p110 δ (PI3K δ), die bei B-Zell-Malignomen hyperaktiv ist und eine zentrale Rolle für verschiedene Signaltransduktionswege spielt, die die Proliferation, das Überleben, das Homing und die Retention maligner Zellen in Lymphgewebe und Knochenmark vermitteln. Idelalisib hemmt selektiv die Bindung von Adenosin-5'-Triphosphat (ATP) an die katalytische Domäne von PI3K δ , wodurch die Phosphorylierung des wichtigen Lipid-Second-Messengers Phosphatidylinositol gehemmt und die Phosphorylierung von Akt (Proteinkinase B) verhindert wird.

Idelalisib induziert die Apoptose und hemmt die Proliferation in Zelllinien aus malignen B-Lymphozyten sowie in Primärtumorzellen. Durch Hemmung der über die Chemokinrezeptoren CXCR4 und CXCR5 vermittelten Signaltransduktion, die durch die Chemokine CXCL12 bzw. CXCL13 induziert wird, hemmt Idelalisib das Homing und die Retention maligner B-Lymphozyten in der Mikroumgebung des Tumors einschließlich Lymphgewebe und Knochenmark.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wirkung von Idelalisib (150 mg und 400 mg) auf das QT/QTc-Intervall wurde in einer placebo- und aktiv (Moxifloxacin 400 mg) kontrollierten Crossover-Studie an 40 gesunden Probanden untersucht. Bei einer Dosis, die dem 2,7-fachen der maximal empfohlenen Dosis entsprach, kam es zu keiner Verlängerung des QT/QTc-Intervalls durch Idelalisib (d. h. < 10 ms).

Klinische Wirksamkeit bei chronischer lymphatischer Leukämie

Idelalisib in Kombination mit Immuntherapie

Die Studie 312-0116 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie an 220 Patienten mit behandlungsbedürftiger vorbehandelter CLL, für die jedoch eine zytotoxische Chemotherapie nicht in Frage kam. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit 8 Zyklen Rituximab (erster Zyklus mit 375 mg/m² Körperoberfläche [BSA; *body surface area*], darauffolgende Zyklen mit 500 mg/m² BSA) in Kombination mit entweder Placebo (oral angewendet, zweimal täglich) oder mit Idelalisib 150 mg zweimal täglich bis zur Krankheitsprogression oder nicht vertretbaren Toxizität zugeteilt.

Das mediane Alter betrug 71 Jahre (Bereich: 47 bis 92 Jahre), wobei 78,2 % der Patienten über 65 Jahre alt waren. 65,5 % waren männlich und 90,0 % waren Weiße. Bei 64,1 % war die Krankheit im Rai-Stadium III oder IV, bei 55,9 % im Binet-Stadium C. Bei den meisten Patienten lagen ungünstige zytogenetische Prognosefaktoren vor: 43,2 % hatten eine 17p-Chromosomen-deletion und/oder Mutation des Tumorsuppressorgens 53 (*TP53*), und 83,6 % hatten nicht mutierte Gene für die variable Domäne der schweren Kette der Immunglobuline (*IGHV*; *immunoglobulin heavy chain variable region*). Die mediane Zeit von der Diagnose der CLL bis zur Randomisierung betrug 8,5 Jahre. Die Patienten hatten einen medianen *Cumulative Illness Rating Score* (CIRS) von 8. Die mediane Anzahl vorheriger Therapien betrug 3,0. Nahezu alle Patienten (95,9 %) waren mit monoklonalen anti-CD20-Antikörpern vorbehandelt. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS; *progression free survival*). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in den Tabellen 3 und 4 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS ist in Abbildung 1 auf Seite 7 aufgeführt.

Im Vergleich zu Rituximab + Placebo führte die Behandlung mit Idelalisib + Rituximab zu statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen sowohl beim körperlichen Wohlbefinden, sozialen Wohlbefinden und funktionellen Wohlbefinden als auch auf der leukämiespezifischen Subskala des Fragebogens *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia* (FACT-LEU) und zu statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei Angst, Depression und normalen Aktivitäten, die mit dem Fragebogen *EuroQoL Five-Dimensions* (EQ-5D) bewertet wurden.

In Studie 101-08/99 wurden 64 Patienten mit bisher unbehandelter CLL eingeschlossen, darunter 5 Patienten mit kleinzelligem

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie 312-0116

| | | Idelalisib + R N = 110 | Placebo + R N = 110 |
|-----------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| PFS | Median (Monate) (95 %-KI) | 19,4 (12,3; NE) | 6,5 (4,0; 7,3) |
| | Hazard Ratio (95 %-KI) | 0,15 (0,09; 0,25) | |
| | P-Wert | < 0,0001 | |
| ORR* | n (%) (95 %-KI) | 92 (83,6 %) (75,4; 90,0) | 17 (15,5 %) (9,3; 23,6) |
| | Odds Ratio (95 %-KI) | 27,76 (13,40; 57,49) | |
| | P-Wert | < 0,0001 | |
| LNR** | n/N (%) (95 %-KI) | 102/106 (96,2 %) (90,6; 99,0) | 7/104 (6,7 %) (2,7; 13,4) |
| | Odds Ratio (95 %-KI) | 225,83 (65,56; 777,94) | |
| | P-Wert | < 0,0001 | |
| OS [^] | Median (Monate) (95 %-KI) | NE (NE, NE) | 20,8 (14,8; NE) |
| | Hazard Ratio (95 %-KI) | 0,34 (0,19; 0,60) | |
| | P-Wert | 0,0001 | |

KI: Konfidenzintervall, R: Rituximab, n: Anzahl ansprechender Patienten, N: Anzahl Patienten pro Gruppe, NE: nicht erreicht. Die Analyse von PFS, der Gesamtansprechrate (ORR; *overall response rate*) und der Ansprechrate der Lymphknoten (LNR; *lymph node response rate*) beruhte auf der Auswertung durch eine unabhängige Gutachterkommission (IRC; *Independent Review Committee*).

* ORR ist definiert als Anteil der Patienten, die eine Vollremission (CR; *complete response*) oder eine Teilremission (PR; *partial response*) erreichten gemäß den NCCN- (*National Comprehensive Cancer Network*-)Response-Kriterien (2013) und Cheson (2012).

** LNR ist definiert als Anteil der Patienten, die bei der Summe der Produkte der größten senkrechten Durchmesser der Indexläsionen einen Rückgang um $\geq 50\%$ erreichten. Nur Patienten, für die Daten aus der Untersuchung zu Studienbeginn und ≥ 1 auswertbare Untersuchung nach Studienbeginn vorlagen, wurden in diese Analyse einbezogen.

[^] Die Analyse des Gesamtüberlebens (OS; *overall survival*) umfasst Daten von Patienten, die in Studie 312-0116 Placebo + R und anschließend entsprechend der Intent-to-Treat-Analyse in einer Verlängerungsstudie Idelalisib erhielten.

Tabelle 4: Zusammenfassung der PFS und der Ansprechraten in den vorab definierten Untergruppen in Studie 312-0116

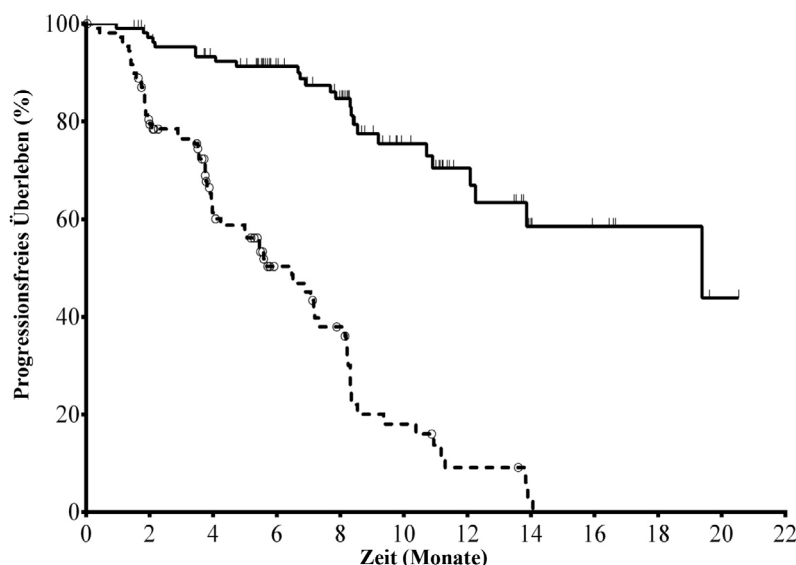
| | Idelalisib + R N = 46 | Placebo + R N = 49 |
|----------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| 17p-Deletion/TP53-Mutation | PFS Median (Monate) (95 %-KI) | NE (12,3; NE) |
| | Hazard Ratio (95 %-KI) | 4,0 (3,7; 5,7) |
| | ORR (95 %-KI) | 0,13 (0,07; 0,27) |
| Nicht mutiertes IGHV | PFS Median (Monate) (95 %-KI) | 84,8 % (71,1; 93,7) |
| | Hazard Ratio (95 %-KI) | 12,2 % (4,6; 24,8) |
| | ORR (95 %-KI) | 82,4 % (73,0; 89,6) |
| Alter ≥ 65 Jahre | PFS Median (Monate) (95 %-KI) | 5,6 (4,0; 7,2) |
| | Hazard Ratio (95 %-KI) | 0,14 (0,08; 0,23) |
| | ORR (95 %-KI) | 82,4 % (73,0; 89,6) |
| Alter ≥ 65 Jahre | PFS Median (Monate) (95 %-KI) | 19,4 (13,9; NE) |
| | Hazard Ratio (95 %-KI) | 5,6 (4,0; 7,2) |
| | ORR (95 %-KI) | 0,14 (0,08; 0,23) |
| Alter ≥ 65 Jahre | PFS Median (Monate) (95 %-KI) | 19,4 (12,3; NE) |
| | Hazard Ratio (95 %-KI) | 5,7 (4,0; 7,3) |
| | ORR (95 %-KI) | 0,14 (0,08; 0,25) |
| Alter ≥ 65 Jahre | PFS Median (Monate) (95 %-KI) | 19,4 (12,3; NE) |
| | Hazard Ratio (95 %-KI) | 5,7 (4,0; 7,3) |
| | ORR (95 %-KI) | 0,14 (0,08; 0,25) |
| Alter ≥ 65 Jahre | PFS Median (Monate) (95 %-KI) | 19,4 (12,3; NE) |
| | Hazard Ratio (95 %-KI) | 5,7 (4,0; 7,3) |
| | ORR (95 %-KI) | 0,14 (0,08; 0,25) |

KI: Konfidenzintervall, R: Rituximab, N: Anzahl Patienten pro Gruppe, NE: nicht erreicht

lymphozytischem Lymphom (SLL; *small lymphocytic lymphoma*). Die Patienten wurden mit Idelalisib 150 mg zweimal täglich und 375 mg/m² BSA Rituximab wöchentlich behandelt. Die ORR betrug 96,9 %, wobei 12 Patienten (18,8 %) eine CR und 50 Patienten (78,1 %) eine PR erreichten, einschließlich 3 CR und 6 PR bei Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation und 2 CR und 34 PR bei Patienten mit nicht mutiertem IGHV. Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR; *duration of response*) wurde nicht erreicht.

Klinische Wirksamkeit bei follikulärem Lymphom

In einer einarmigen, multizentrischen klinischen Studie (Studie 101-09) wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Idelalisib an 125 Patienten mit indolentem B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL, einschließlich: FL, n = 72; SLL, n = 28; lymphoplasmazytisches Lymphom/Waldenströms Makroglobulinämie [LPL/WMM], n = 10; und Marginalzonenlymphom [MZL], n = 15) untersucht. Alle Patienten waren refraktär gegenüber Rituximab, und 124 der 125 Patienten

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS in Studie 312-0116 (Intent-to-Treat-Patientenpopulation)


N unter Risiko (Ereignisse)

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)

Durchgezogene Linie: Idelalisib + R (N = 110), gestrichelte Linie: Placebo + R (N = 110)

R: Rituximab; N: Anzahl Patienten pro Gruppe

Die Analyse des PFS beruhte auf der Auswertung durch eine IRC. Die Zusammenfassung für Patienten in der mit Placebo + R behandelten Gruppe umfasst Daten bis zur ersten Einnahme von Idelalisib in einer Verlängerungsstudie. Medianes PFS: Idelalisib + R = 19,4 Monate, Placebo + R = 6,5 Monate. Hazard Ratio = 0,15; 95%-KI (0,09; 0,24); p < 0,0001.

Tabelle 5: Zusammenfassung des Ansprechens auf Idelalisib bei FL-Patienten (Beurteilung durch ein IRC)

| Parameter | Studienteilnehmer n (%) |
|---|----------------------------|
| ORR (follikuläres Lymphom)* | 39 (54,2) |
| 95%-KI | 42,0–66,0 |
| ORR (alle Patienten)* | 71 (56,8) |
| 95%-KI | 47,6–65,6 |
| Art des Ansprechens (follikuläres Lymphom)* | |
| CR | 6 (8,3) |
| PR | 33 (45,8) |

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ansprechender Patienten

* Ansprechen gemäß Beurteilung durch eine unabhängige Gutachterkommission (IRC; *Independent Review Committee*), wobei ORR = Vollremission (CR) + Teilremission (PR).

waren refraktär gegenüber mindestens einem alkylierenden Wirkstoff. Einhundert-zwölf Patienten (89,6 %) waren refraktär gegenüber ihrem letzten Behandlungsregime vor Eintritt in die Studie.

Von den 125 eingeschlossenen Patienten waren 80 (64 %) männlich, das mediane Alter betrug 64 Jahre (Bereich: 33 bis 87 Jahre), und 110 (89 %) waren Weiße. Die Patienten erhielten 150 mg Idelalisib oral zweimal täglich, bis Anzeichen von Krankheitsprogression oder einer nicht vertretbaren Toxizität auftraten.

Der primäre Endpunkt der Studie war die ORR, definiert als Anteil der Patienten, die eine CR oder eine PR erreichten (gemäß den revidierten Response-Kriterien für maligne Lymphome [Cheson]) und, bei Patienten mit Waldenströms Makroglobulinämie, ein geringfügiges Ansprechen (MR; *minor response*) (gemäß der Beurteilung des Ansprechens bei Waldenströms Makroglobuli-

nämie [Owen]). Die DOR wurde als sekundärer Endpunkt untersucht und war definiert als der Zeitraum von der ersten Dokumentation eines Ansprechens (CR, PR oder MR) bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression bzw. bis zum Tode, unabhängig von der Todesursache. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Die mediane DOR bei allen Patienten betrug 12,5 Monate (12,5 Monate bei Patienten mit SLL; die mediane DOR wurde nicht erreicht bei Patienten mit FL, LPL/MM und MZL). Von den 122 Patienten mit auswertbaren Lymphknoten sowohl zu Studienbeginn als auch danach erreichten 67 Patienten (54,9 %) einen Rückgang der Summe der Produkte der Durchmesser (SPD; *sum of the products of the diameters*) der Indexläsionen um ≥ 50 %. Von den Patienten, die kein Ansprechen zeigten, war bei 10 (8,0 %) das beste Ansprechen eine Krankheitspro-

gression, und 2 (1,6 %) waren nicht auswertbar. Das mediane OS einschließlich der langfristigen Nachbeobachtung sämtlicher 125 Patienten betrug 20,3 Monate.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Idelalisib eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung reifer B-Zell-Neoplasien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis Idelalisib wurde die Spitzen-Plasmakonzentration im nicht nüchternen Zustand 2 bis 4 Stunden nach der Einnahme und im Nüchternzustand 0,5 bis 1,5 Stunden nach der Einnahme gemessen.

Nach der Anwendung von 150 mg Idelalisib zweimal täglich lagen die durchschnittlichen Werte (Bereich) für C_{max} und AUC im Steady-State für Idelalisib bei 1.953 (272; 3.905) ng/ml und 10.439 (2.349; 29.315) ng·h/ml und für GS-563117 bei 4.039 (669; 10.897) ng/ml und 39.744 (6.002; 119.770) ng·h/ml. Die Idelalisib-Exposition im Plasma (C_{max} und AUC) ist zwischen 50 mg und 100 mg etwa proportional zur Dosis und bei mehr als 100 mg unterproportional zur Dosis.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand bewirkte die Anwendung von Idelalisib als Kapselformulierung (in einer frühen Entwicklungsphase) mit einer fettreichen Mahlzeit keine Veränderung der C_{max} und eine Erhöhung der mittleren AUC_{inf} um 36 %. Idelalisib kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Idelalisib in klinisch üblichen Konzentrationen wird zu 93–94 % an menschliche Plasmaproteine gebunden. Das mittlere Verhältnis der Konzentrationen in Blut und Plasma beträgt ca. 0,5. Das scheinbare (mittlere) Verteilungsvolumen von Idelalisib betrug ca. 96 l.

Biotransformation

Idelalisib wird hauptsächlich durch Aldehydoxidase metabolisiert und in geringem Maße durch CYP3A und UGT1A4. Der Hauptmetabolit GS-563117, der auch der einzige zirkulierende Metabolit ist, ist inaktiv gegen PI3Kδ.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Idelalisib betrug 8,2 (Bereich: 1,9; 37,2) Stunden und die scheinbare Clearance von Idelalisib betrug 14,9 (Bereich: 5,1; 63,8) l/h nach zweimal täglicher oraler Anwendung von 150 mg Idelalisib. Nach einer oralen Einzeldosis von 150 mg [¹⁴C]-markiertem Idelalisib wurden ca. 78 % und 15 % mit dem Stuhl bzw. Urin ausgeschieden. Unverändertes Idelalisib machte 23 % der im Urin wiedergefundenen Gesamtradioaktivität nach 48 Stunden aus und 12 % der im Stuhl wiedergefundenen Gesamtradioaktivität nach 144 Stunden.

Zydelig® Filmtabletten



In-vitro-Wechselwirkungsdaten

In-vitro-Daten deuteten darauf hin, dass Idelalisib kein Inhibitor der Stoffwechselenzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A oder UGT1A1, oder der Transportproteine OAT1, OAT3 oder OCT2 ist.

GS-563117 ist kein Inhibitor der Stoffwechselenzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder UGT1A1, oder der Transportproteine P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 oder OCT2.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit
Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass das Geschlecht und die ethnische Zugehörigkeit keine klinisch relevante Auswirkungen auf die Idelalisib- oder die GS-563117-Exposition hatten.

Ältere Patienten

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Idelalisib- oder die GS-563117-Exposition hatte, auch nicht bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Nierenfunktionsstörung

Eine Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Idelalisib wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl von 15–29 ml/min) durchgeführt. Nach einer Einzeldosis von 150 mg wurden bei den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden keine klinisch relevanten Veränderungen der Idelalisib- oder GS-563117-Exposition festgestellt.

Leberfunktionsstörung

Eine Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Idelalisib wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit mittelgradiger (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung durchgeführt. Nach einer Einzeldosis von 150 mg war die AUC von Idelalisib (gesamtes, d. h. gebundenes und ungebundenes) bei mittelgradiger und schwerer Leberfunktionsstörung ~60 % höher als bei gematchten Kontrollen. Die AUC von (ungebundenem) Idelalisib war nach Berücksichtigung der unterschiedlichen Proteinbindung bei mittelgradiger Funktionsstörung um ~80 % (1,8-fach) und bei schwerer Funktionsstörung um ~152 % (2,5-fach) höher als bei gematchten Kontrollen.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Idelalisib bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Idelalisib induzierte eine Lymphozytendepletion in Milz, Thymus, Lymphknoten und darmassoziiertem lymphatischem Gewebe. In der Regel waren B-Lymphozyten-reiche Areale häufiger betroffen als T-Lymphozyten-reiche Areale. Bei Ratten hat Idelalisib das Potential, die T-Zell-abhängige Antikörper-Antwort zu hemmen. Jedoch kam es durch Idelalisib zu keiner Hemmung der

üblichen Wirtsreaktion auf *Staphylococcus aureus* und zu keiner Verstärkung der myelosuppressiven Wirkung von Cyclophosphamid. Es ist nicht davon auszugehen, dass Idelalisib eine ausgeprägte immun-suppressive Aktivität hat.

Idelalisib induzierte entzündliche Veränderungen sowohl bei Ratten als auch bei Hunden. In Studien, die bis zu 4 Wochen dauerten, wurden bei Ratten und Hunden bei einer Exposition, die dem 7- bzw. 5-fachen der Exposition beim Menschen auf Grundlage der AUC entsprach, Lebernekrosen beobachtet. Erhöhungen der Transaminase-Werte im Serum korrelierten mit Lebernekrosen bei Hunden, wurden bei Ratten aber nicht beobachtet. In Studien, die 13 Wochen und länger dauerten, wurden bei Ratten oder Hunden keine Leberfunktionsstörungen oder chronische Erhöhung der Transaminase-Werte beobachtet.

Genotoxizität

Idelalisib induzierte keine Mutationen im Ames-Test zur mikrobiellen Mutagenese, wirkte nicht klastogen im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest mit Lymphozyten aus menschlichem peripherem Blut und zeigte keine Genotoxizität im *In-vivo*-Ratten-Mikronukleus-Test.

Kanzerogenes Potential

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Idelalisib durchgeführt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In einer embryo-fetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden eine erhöhte Häufigkeit von Abgängen nach der Implantation, Fehlbildungen (Fehlen der kaudalen Wirbel und in einigen Fällen auch der sakralen Wirbel), skelettale Anomalien und geringeres fetales Körpergewicht beobachtet. Fehlbildungen wurden bei Expositionen, die mindestens dem 12-fachen der Exposition beim Menschen auf Grundlage der AUC entsprachen, beobachtet. Auswirkungen auf die embryo-fetale Entwicklung bei einer zweiten Spezies wurden nicht untersucht.

Eine Degeneration der Samenkanälchen in den Hoden wurde in Studien, die 2 bis 13 Wochen dauerten, nach wiederholter Gabe bei Hunden und Ratten beobachtet, aber nicht in Studien, die 26 Wochen und länger dauerten. In einer Fertilitätsstudie an männlichen Ratten wurde ein vermindertes Gewicht der Nebenhoden und Hoden festgestellt. Es wurden jedoch keine unerwünschten Wirkungen auf Paarungs- oder Fertilitätsparameter und keine Störung oder Verlust der Spermatogenese festgestellt. Die Fertilität weiblicher Ratten wurde nicht beeinflusst.

Phototoxizität

Die Untersuchung des phototoxischen Potentials in der Mausembryo-Fibroblasten-Zelllinie BALB/c 3T3 ergab aufgrund der Zytotoxizität des *In-vitro*-Tests keine schlüssigen Ergebnisse für Idelalisib. Der Hauptmetabolit GS-563117 kann eine Phototoxizität verstärken, wenn die Zellen gleichzeitig UVA-Licht ausgesetzt werden. Es besteht das potentielle Risiko, dass Idelalisib mittels seines Hauptmetaboliten GS-563117 bei behandelten Patienten eine Photosensitivität verursachen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zydelig 100 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose (E463)
Croscarmellose-Natrium
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titandioxid (E171)
Talkum (E553B)
Gelborange S (E110)

Zydelig 150 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose (E463)
Croscarmellose-Natrium
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titandioxid (E171)
Talkum (E553B)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), verschlossen mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen, die 60 Filmtabletten und Polyester-Füllmaterial enthält.

Jeder Umkarton enthält 1 Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zydelig 100 mg Filmtabletten

EU/1/14/938/001

Zydelig 150 mg Filmtabletten

EU/1/14/938/002

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

März 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstraße 17
82152 Martinsried b. München
Telefon: (089) 89 98 90-0
Fax: (089) 89 98 90-90

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt