

## Zydelig

### OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

#### VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

Detta är en sammanfattning av riskhanteringsplanen för Zydelig, som specificerar de åtgärder som ska vidtas för att säkerställa att Zydelig används så säkert som möjligt. Mer information om sammanfattningar av riskhanteringsplaner finns [här](#).

Denna sammanfattning av riskhanteringsplanen ska läsas tillsammans med sammanfattningen av det offentliga europeiska utredningsprotokollet (EPAR) och produktinformationen för Zydelig, som finns på [Zydeligs EPAR-sida](#).

##### VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Zydelig är ett cancerläkemedel som används för behandling av två typer av blodcancer: kronisk lymfatisk leukemi och follikulärt lymfom.

Kronisk lymfatisk leukemi (en form av cancer i en typ av vita blodkroppar som kallas B-lymfocyter) är en sällsynt sjukdom som årligen drabbar ungefär 4 av 10 000 människor i västvärlden. Den drabbar främst äldre människor, vanligen vid 70 års ålder. Förloppet av sjukdomen är mycket varierande och patienter med låg risk förväntas leva i mer än 10 år jämfört med 2 år hos patienter med hög risk.

Follikulärt lymfom är en lågmalign (eller långsamt växande) form av en annan cancer i B-lymfocyterna, kallad non-Hodgkins lymfom. Lågmalignt non-Hodgkins lymfom drabbar främst människor över 60 år. Även denna sjukdom är sällsynt och drabbar upp till 4 av 10 000 människor. Patienter som fått behandling förväntas leva från 5 år upp till 10 år eller längre, beroende på spridningen (stadiet) och cancerens lokalisering.

##### VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

I en huvudstudie på 220 patienter med tidigare behandlad kronisk lymfatisk leukemi visade sig Zydelig vara effektivare vid behandling av cancer än placebo (overksam behandling) när båda gavs i kombination med ett annat läkemedel, rituximab: Hos 75 % av de patienter som fick Zydelig lindrades sjukdomen jämfört med 15 % av de patienter som fick placebo. Zydelig var också effektivare än placebo i undergruppen av patienter som hade en specifik genetisk mutation i deras cancerceller som gör dem olämpliga för kemoimmunoterapi.

I en annan huvudstudie utvärderades Zydelig hos patienter med olika typer av lymfom, inklusive 72 patienter med follikulärt lymfom hos vilka två tidigare behandlingar hade misslyckats. Zydelig visade sig vara effektivt: 54 % av patienterna med follikulärt lymfom uppnådde antingen ett komplett eller ett partiellt svar på behandlingen.

##### VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Zydelig har inte undersökts hos barn. Zydelig har inte studerats hos patienter med svår lever- eller njursvikt. Det finns endast lite information om långtidsanvändning av Zydelig.

##### VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

## Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Förhöjda nivåer av leverenzymen (transaminaser) i blodet	<p>Förhöjda nivåer av leverenzymen i början av behandlingen har observerats i kliniska studier. I många fall normaliseras nivåerna av leverenzymen utan behandling. I några fall har nivåerna av leverenzymen blivit för höga och patienten har varit tvungen att avsluta behandlingen med Zydelig.</p> <p>Förhöjda nivåer av leverenzymen har listats som en mycket vanlig biverkning (förekommer hos fler än 1 av 10 personer) i Zydelig produktinformation.</p>	<p>Det är inte känt hur förhöjda nivåer av leverenzymen kan förebyggas, men när denna biverkning förekommer, kan nivåerna av leverenzymen normaliseras genom utsättning av Zydelig.</p> <p>Regelbundna blodprover ska utföras under de första veckorna och månaderna av behandlingen för att se om nivåerna av leverenzymen förhöjs.</p> <p>Behandlingen kan återupptas med en lägre dos när nivåerna av leverenzymen har förbättrats.</p>
Vattning diarré (diarré/kolit)	<p>Svår diarré kan förekomma efter flera månader av behandling. Fler än 1 av 10 patienter har upplevt inflammation i tarmen och vattning diarré som förekommer flera gånger om dagen och varar i flera veckor.</p> <p>Vattning diarré har listats som en mycket vanlig biverkning i Zydelig produktinformation.</p>	<p>Det är inte känt hur diarré kunde förebyggas, men när denna biverkning förekommer, kan den tillfälligt behandlas genom utsättning av Zydelig och med läkemedel mot diarré och/eller antiinflammatoriska läkemedel som är effektiva i mag-tarmkanalen.</p> <p>Behandlingen kan återupptas med en lägre dos när diarrén har lindrats.</p>
Lunginflammation (pneumonit)	<p>Lunginflammation har förekommit hos några patienter som fått Zydelig, men det är inte känt om den orsakats av Zydelig eller någon annan samtidig cancerbehandling. Denna lunginflammation är ibland så svår att den kräver mekanisk ventilation. Den har mycket sällan lett till döden.</p>	<p>Det är inte känt hur lunginflammation kan förebyggas, men när den förekommer kan den behandlas.</p> <p>Patienter som upplever andnöd och hosta utan tecken på infektion ska avsluta behandlingen och behandlas med kortikosteroider.</p> <p>Behandlingen kan återupptas när lunginflammationen har avklingat.</p> <p>Om symtomen på lunginflammation återkommer, ska behandlingen med Zydelig permanent sättas ut.</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Sänkta nivåer av vita blodkroppar (neutropeni)	Sänkta nivåer av vita blodkroppar har förekommit hos fler än 1 av 10 patienter som behandlats med Zydelig i kliniska studier.  Sänkta nivåer av vita blodkroppar har listats som en mycket vanlig biverkning i Zydeligs produktinformation.	Det är inte känt hur sänkta nivåer av vita blodkroppar kan förebyggas, men när denna biverkning förekommer, kan sänkta nivåer av vita blodkroppar normaliseras genom utsättning av Zydelig.  Behandlingen kan återupptas när nivåerna av vita blodkroppar har normaliserats.
Hudutslag	Patienter har utvecklat hudutslag efter att de har börjat behandlingen med Zydelig. Hudutslaget är vanligen ett platt, rött område på huden (på kroppen och armar och ben) som förknippas med tillfällig feber eller klåda. Hudutslaget var i allmänhet lindrigt eller måttligt och ledde sällan till utsättning av behandlingen. Hudutslaget gick vanligen över med behandling och dosuppehåll vid svåra fall.	Det är inte känt hur hudutslaget kan förebyggas, men när det förekommer kan det behandlas med antihistaminer och/eller lokala (på huden) eller orala steroider. Om hudutslaget är svårt ska behandlingen sättas ut.

### Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Missbildningar (inklusive teratogenicitet)	I djurstudier med Zydelig upptäcktes skadliga effekter på fostret och fertiliteten. Om människor finns ingen tillgänglig information.  Användning av Zydelig rekommenderas inte under graviditet och kvinnor som använder läkemedlet ska använda en effektiv preventivmetod för att undvika att bli gravida under behandlingen och under 1 månad efter avslutad behandling.  Det är inte känt om Zydelig kan minska effekten av hormonella preventivmedel och därför ska kvinnor också använda en barriärmetod, såsom kondomer, som ett annat preventivmedel.
Användning av Zydelig med vissa läkemedel som kallas CYP3A-inducerare	Zydelig hanteras i kroppen av CYP3A-enzym. Vissa läkemedel kan öka aktiviteten av dessa enzymer. Dessa kallas CYP3A-inducerare och inkluderar rifampicin (som används för att förebygga och behandla tuberkulos), fenytoin och karbamazepin (som används för att förebygga anfall) och johannesört (ett naturläkemedel som används mot depression och ångest). Genom att öka CYP3A-aktiviteten, kan CYP3A-inducerare sänka halten av Zydelig i blodet, vilket kan leda till minskad effekt.

Risk	Vad är känt
Användning av Zydelig med andra läkemedel som normalt metaboliseras av CYP3A (kallade CYP3A-substrat)	Eftersom Zydelig hämmar CYP3A-enzymerna, kan det öka effekterna av andra läkemedel som metaboliseras av enzymerna eller förvärra biverkningarna.  Zydelig ska användas med försiktighet med dessa läkemedel. Zydelig ska inte användas samtidigt med något av följande läkemedel på grund av risken för allvarliga eller livshotande biverkningar: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihydroergotamin, quetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam och triazolam.
Solbränneliknande reaktioner efter exponering för ljus (fotosensitivitet)	Studier med experimentella modeller visar att Zydelig kan orsaka en risk för fotosensitivitet. Hos människor har Zydelig inte visat sig orsaka fotosensitivitet.
Hudcancer	Kronisk lymfatisk leukemi är relaterad med en ökad förekomst av hudcancer, som antas ha ett samband med cancerens hämmande effekt på immunsystemet samt med behandlingen. Eftersom Zydelig påverkar immunsystemet är hudcancer en eventuell risk. Risken för utveckling av hudcancer med Zydelig har ännu inte fastställts.

### Återstående information

Risk	Vad är känt
Läkemedelsresistens (minskad effekt av läkemedlet)	Risken för utveckling av läkemedelsresistens med Zydelig har ännu inte fastställts.
Cancerframkallande potential (karsinogenicitet)	Zydeligs cancerframkallande potential har ännu inte fastställts.
Långtidssäkerhet	Det finns begränsad information om förlängd användning av Zydelig (längre än 1 år) i kliniska studier. Långtidssäkerheten av Zydelig har ännu inte fastställts.
Användning hos patienter med svår leversvikt	Säkerheten av Zydelig är inte känd hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.
Användning hos patienter med svår njursvikt.	Det finns begränsad information om användningen av läkemedlet hos patienter med svår njursvikt. Ökningar i halterna av Zydeligs aktiva substans idelalisib och dess huvudsakliga metabolit (den substans som produceras när idelalisib bryts ner) var minimala och kliniskt obetydliga hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion.
Användning hos patienter med kronisk aktiv hepatit	Säkerheten av Zydelig är inte känd hos patienter med kronisk (långvarig) aktiv hepatit inklusive virushepatit.
Användning hos patienter som genomgår immunisering (vaccinering) under behandlingen	Säkerheten av Zydelig är inte känd hos patienter med samtidig immunisering.
Immunologiska effekter och	Effekterna av idelalisib på immunsystemet, inklusive hur det

<b>Risk</b>	<b>Vad är känt</b>
autoimmunitet	utlöser immunreaktioner mot kroppens egna celler (autoimmunitet) är okända.
Användning hos barn	Säkerheten och effekten av Zydelig hos barn har ännu inte fastställts.
Användning under amning	Det är inte känt om ingredienserna i Zydelig utsöndras i bröstmjök. Amning ska avbrytas under behandling med Zydelig.
Interaktion med orala preventivmedel	Det är inte känt om Zydelig har en interaktion med orala preventivmedel. Kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska också använda en barriärmetod för att undvika att bli gravida under behandlingen med Zydelig och en månad efter avslutad behandling.

### **VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder**

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för läkemedlet kan hittas på Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

### **VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning**

#### **Förteckning över studier i utvecklingsplan**

<b>Studie (studienummer)</b>	<b>Mål</b>	<b>Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt</b>	<b>Status</b>	<b>Planerat datum för interim- och slutresultat</b>
GS-US-312-0116	Utvärdera säkerheten och effekten av idelalisib i kombination med rituximab hos patienter med recidiverande kronisk lymfatisk leukemi.	Långtidssäkerhet och -effekt	Pågående	December 2014
GS-US-312-0117	Utvärdera säkerheten och effekten av idelalisib i kombination med rituximab hos	Långtidssäkerhet och -effekt	Pågående	Fjärde kvartalet 2017

	patienter med recidiverande kronisk lymfatisk leukemi.			
101-09	Utvärdera säkerheten och effekten av idelalisib som monoterapi hos patienter med refraktärt lågmalignt non-Hodgkins lymfom.	Långtidssäkerhet och -effekt	Pågående	December 2015
BP-US-313-0128 (interventionell klinisk studie)	Utvärdera vad kroppen gör med Zydelig och i vilken omfattning Zydelig är tillgänglig i kroppen och hur barn tål Zydelig.	Säkerhet hos barn	Planerad	Ej fastställd
BP-US-313-0129 (interventionell klinisk studie)	Utvärdera säkerheten och effekten av Zydelig när den används med standard kombinationskemo terapi hos barn.	Säkerhet hos barn	Planerad	Ej fastställd
Studie BP-US-312-1616 En in vivo-interaktionsstudie (induktionsstudie) med orala preventivmedel (PK-studie)	Utvärdera effekten av samtidig administrering av idelalisib på farmakokinetiken av ett representativt oralt preventivmedel.	Studie om läkemedelsinteraktion med orala preventivmedel	Planerad	Februari 2015 (genomförbarhets rapport och förslag till studiedesign)
AD-312-2030 Ytterligare studier om enzymologin av oxidationen av idelalisib hos människor (icke-klinisk studie)	Fastställa rollen av aldehydoxidase i ämnesomsättningen av idelalisib.	Läkemedelsinteraktioner med aldehydoxidase	Planerad	December 2014
AD-312-2029 In vitro-utvärdering av GS-1101 som ett substrat för OATP1B1 och OATP1B3 hos människor i ett	Utvärdera egenskaperna hos idelalisib som ett substrat för OATP1B1 och OATP1B3.	Läkemedelsinteraktioner med substrat för transportproteiner	Planerad	December 2014

utökat koncentrationsområde (icke-klinisk studie)				
TX-312-2017	Utvärdera karcinogeniciteten hos idelalisib.	Karcinogenicitet	Pågående	Andra kvartalet
En 2-årsstudie om karcinogenicitet med oral dos (sondmatning) av idelalisib hos Sprague Dawley-råttor (icke-klinisk studie)	Utvärdera karcinogeniciteten hos idelalisib.	Karcinogenicitet	Planerad	Andra kvartalet 2017
TX-312-2018 En 4 veckors toxicitets- och toxicokinetisk studie om dosbestämning vid oral dos (sondmatning) av idelalisib hos 001178-W (vilda typen) RasH2-möss (icke-klinisk studie)	Fastställa säkerheten av den huvudsakliga metaboliten GS-563117 hos människa.	Säkerheten av den huvudsakliga metaboliten GS-563117 hos människa	Pågående	Fjärde kvartalet 2014
PC-312-2016 Radioligandanalys med GS-563117 (icke-klinisk studie)	Fastställa säkerheten av den huvudsakliga metaboliten GS-563117 hos människa.	Säkerheten av den huvudsakliga metaboliten GS-563117 hos människa	Pågående	Fjärde kvartalet 2014
Flera studier Mekanistiska studier om effekten av idelalisib på immunfunktionen (icke-klinisk studie)	Utvärdera data om immunologiska effekter och autoimmunitet.	Immunologiska effekter och autoimmunitet	Planerad	Mars 2015

Studier av läkemedlets resistensmekanis m vid kronisk lymfatisk leukemi (prov samlats från slutförda och pågående studier: GS-US-312-0116, GS-US-312-0117 och GS-US-312-0119) och lågmalignt non-Hodgkins lymfom (icke-klinisk studie)	Undersöka resistensmekanis men hos idelalisib.	Utveckling av läkemedelsresistans	Påbörjad	December 2014 (kronisk lymfatisk leukemi)  Ska fastställas (lågmalignt non-Hodgkins lymfom)
--	--	-----------------------------------	----------	---

### **Studier som är ett villkor för godkännandet för försäljning**

Som en del av godkännandet för försäljning av Zydelig är företaget skyldigt att lämna in slutrapporter om två pågående studier på patienter med kronisk lymfatisk leukemi (GS-US-312-0116 och GS-US-312-0117) och om en annan studie, 101-09, på patienter med lågmalignt B-cell non-Hodgkins lymfom.

#### **VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan**

Ej relevant.

Denna sammanfattning uppdaterades senast i augusti 2014.