

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zydelig 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di idelalisib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 0,1 mg di giallo tramonto FCF (E110) (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film arancione, di forma ovale, di dimensioni 9,7 mm per 6,0 mm, con impresso da un lato "GSI" e dall'altro il numero "100".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zydelig è indicato in associazione con rituximab per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (*chronic lymphocytic leukaemia*, CLL):

- che hanno ricevuto almeno una terapia precedente (vedere paragrafo 4.4), o
- come trattamento di prima linea in presenza di delezione 17p o mutazione *TP53* in pazienti non idonei ad altre terapie (vedere paragrafo 4.4).

Zydelig è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare (*follicular lymphoma*, FL) refrattario a due precedenti linee di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Zydelig deve essere effettuato da un medico esperto nell'uso delle terapie antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata è 150 mg di idelalisib due volte al giorno. Il trattamento deve essere continuato fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Se il paziente dimentica di prendere una dose di Zydelig e se ne accorge entro 6 ore da quando avrebbe dovuto assumerla, deve prendere la dose dimenticata appena possibile e riprendere il normale regime di assunzione. Se il paziente dimentica di prendere una dose e se ne accorge oltre le 6 ore da quando avrebbe dovuto assumerla, non deve prendere la dose dimenticata e deve tornare semplicemente al normale regime di assunzione.

Modifica della dose

Transaminasi epatiche alte

Il trattamento con Zydelig deve essere sospeso in caso di aumento di grado 3 o 4 delle aminotransferasi (alanina aminotransferasi [ALT]/aspartato aminotransferasi [AST] > 5x il limite normale superiore [*upper limit of normal*, ULN]). Quando i valori sono tornati a un grado pari o

inferiore a 1 ($ALT/AST \leq 3 \times ULN$), il trattamento può essere ripreso alla dose di 100 mg due volte al giorno.

Nel caso in cui l'aumento delle transaminasi non si verifichi, la dose può essere aumentata di nuovo a 150 mg due volte al giorno a discrezione del medico.

Se l'aumento si ripete, il trattamento con Zydelig deve essere sospeso fino al ritorno dei valori a un grado pari o inferiore a 1, dopodiché il trattamento può essere ripreso alla dose di 100 mg due volte al giorno a discrezione del medico (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Diarrea/colite

Il trattamento con Zydelig deve essere sospeso in caso di diarrea/colite di grado 3 o 4. Quando la diarrea/colite è tornata a un grado pari o inferiore a 1, il trattamento può essere ripreso alla dose di 100 mg due volte al giorno. Nel caso in cui la diarrea/colite non si ripeta, la dose può essere aumentata di nuovo a 150 mg due volte al giorno a discrezione del medico (vedere paragrafo 4.8).

Polmonite

Il trattamento con Zydelig deve essere sospeso in caso di sospetta polmonite. Quando la polmonite si è risolta e se è appropriato ripetere il trattamento, si può prendere in considerazione la ripresa del trattamento alla dose di 100 mg due volte al giorno. Il trattamento con Zydelig deve essere interrotto definitivamente in caso di polmonite non infettiva sintomatica moderata o grave o polmonite in via di organizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Rash

Il trattamento con Zydelig deve essere sospeso in caso di rash di grado 3 o 4. Quando il rash è tornato a un grado pari o inferiore a 1, il trattamento può essere ripreso alla dose di 100 mg due volte al giorno. Nel caso in cui il rash non si ripeta, la dose può essere aumentata di nuovo a 150 mg due volte al giorno a discrezione del medico (vedere paragrafo 4.8).

Neutropenia

Il trattamento con Zydelig deve essere sospeso nel caso la conta assoluta dei neutrofili (*absolute neutrophil count*, ANC) risulti inferiore a 500 per mm^3 . L'ANC deve essere monitorata almeno una volta alla settimana finché non risulti ≥ 500 per mm^3 ; a questo punto il trattamento può essere ripreso alla dose di 100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).

ANC da 1.000 a < 1.500/ mm^3	ANC da 500 a < 1.000/ mm^3	ANC < 500/ mm^3
Proseguire la somministrazione di Zydelig.	Proseguire la somministrazione di Zydelig. Monitorare l'ANC almeno una volta alla settimana.	Interrompere la somministrazione di Zydelig. Monitorare l'ANC almeno una volta alla settimana finché l'ANC non risulti essere $\geq 500/mm^3$, quindi si può riprendere la somministrazione di Zydelig alla dose di 100 mg due volte al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento specifico della dose per i pazienti anziani (età ≥ 65 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose quando si inizia il trattamento con Zydelig in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, ma si raccomanda un'intensificazione del monitoraggio delle reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Non vi sono dati sufficienti per raccomandare una dose specifica per i pazienti con compromissione epatica severa. Si raccomanda quindi cautela quando si somministra Zydelig in questa popolazione; si raccomanda inoltre un'intensificazione del monitoraggio delle reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Zydelig nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Zydelig è per uso orale. I pazienti devono essere istruiti a deglutire la compressa intera. La compressa rivestita con film non deve essere masticata o frantumata. La compressa rivestita con film può essere assunta con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni gravi

Il trattamento con Zydelig non deve essere iniziato in pazienti con qualsiasi evidenza di infezioni sistemiche batteriche, micotiche o virali in corso.

Con idelalisib si sono verificate infezioni gravi e fatali, incluse infezioni opportunistiche come la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJP) e l'infezione da citomegalovirus (CMV). La profilassi per la PJP deve essere quindi somministrata a tutti i pazienti per tutta la durata del trattamento con idelalisib e per un periodo compreso tra 2 e 6 mesi dopo la fine del trattamento. La durata della profilassi successiva al trattamento deve basarsi sul giudizio clinico e può tenere conto dei fattori di rischio del paziente, quali un trattamento concomitante con corticosteroidi e una neutropenia prolungata (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per eventuali segni e sintomi respiratori per tutta la durata del trattamento. I pazienti devono essere informati della necessità di segnalare immediatamente nuovi sintomi respiratori.

Nei pazienti con sierologia positiva per CMV all'inizio del trattamento con idelalisib o con altre evidenze di precedente infezione da CMV, si raccomanda un accurato monitoraggio clinico e di laboratorio per l'infezione da CMV. I pazienti con viremia da CMV non associata a segni clinici di infezione da CMV devono essere monitorati con attenzione. Nei pazienti con evidenza di viremia da CMV e segni clinici di infezione da CMV deve essere valutata l'interruzione di idelalisib fino a che l'infezione non si sia risolta. Se i benefici di una ripresa di idelalisib sono considerati superiori ai rischi, deve essere presa in considerazione una terapia preventiva anti-CMV.

Sono stati riportati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML) in seguito all'impiego di idelalisib nel contesto di terapie immunosoppressive precedenti o concomitanti associate con la PML. I medici devono considerare la PML nella diagnosi differenziale dei pazienti che presentano l'insorgenza o il peggioramento di segni o sintomi neurologici, cognitivi o comportamentali. In caso di sospetta PML, occorre svolgere le opportune valutazioni diagnostiche, sospendendo il trattamento finché non si esclude la PML. In presenza di dubbi, consultare un neurologo e considerare misure diagnostiche opportune per la PML,

quali un esame RM preferibilmente con mezzo di contrasto, l'esame del liquido cerebrospinale per valutare la presenza di DNA del virus JC e la ripetizione delle valutazioni neurologiche.

Neutropenia

In pazienti trattati con idelalisib si è verificata neutropenia di grado 3 o 4 associata al trattamento, inclusa neutropenia febbrile. La conta ematica deve essere monitorata in tutti i pazienti almeno ogni 2 settimane per i primi 6 mesi di trattamento con idelalisib e almeno ogni settimana nei pazienti con ANC inferiore a 1.000 per mm³ (vedere paragrafo 4.2).

Epatotossicità

In studi clinici con idelalisib è stato osservato un aumento di grado 3 e 4 (> 5 x ULN) dell'ALT e dell'AST. Sono stati segnalati casi di danno epatocellulare, inclusa insufficienza epatica. Aumenti delle transaminasi epatiche sono stati generalmente osservati nelle prime 12 settimane di trattamento ed erano reversibili dopo interruzione della somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti che hanno ripreso il trattamento con idelalisib a una dose inferiore, il 26% ha presentato nuovamente un aumento di ALT/AST. Il trattamento con Zydelig deve essere interrotto in caso di aumento di ALT/AST di grado 3 o 4 e la funzione epatica deve essere monitorata. Il trattamento può essere ripreso con una dose inferiore una volta che i valori sono tornati a un grado pari o inferiore a 1 (ALT/AST ≤ 3 x ULN).

ALT, AST e bilirubina totale devono essere monitorate in tutti i pazienti ogni 2 settimane per i primi 3 mesi di trattamento, in seguito come clinicamente indicato. Se si osservano aumenti dell'ALT e/o dell'AST di grado pari o superiore a 2, i valori di ALT, AST e bilirubina totale dei pazienti devono essere monitorati settimanalmente finché non sono tornati a un grado pari o inferiore a 1.

Diarrea/colite

Casi di colite severa correlati al farmaco si sono verificati relativamente tardi (mesi) dopo l'inizio della terapia, talvolta caratterizzati da rapido peggioramento, ma si sono risolti in alcune settimane con l'interruzione della somministrazione e un trattamento sintomatico aggiuntivo (ad es. farmaci antinfiammatori come budesonide per via enterale).

L'esperienza relativa al trattamento di pazienti con precedenti di malattia intestinale infiammatoria è molto limitata.

Polmonite e polmonite in via di organizzazione

Casi di polmonite e di polmonite in via di organizzazione (alcuni dei quali con esiti fatali) sono stati segnalati con idelalisib. Nei pazienti che presentano gravi eventi polmonari, il trattamento con idelalisib deve essere sospeso e il paziente deve essere valutato ai fini di un'etiologia esplicativa. Se viene diagnosticata una polmonite non infettiva sintomatica moderata o grave o una polmonite in via di organizzazione, deve essere avviato il trattamento appropriato e idelalisib deve essere sospeso definitivamente.

Reazioni cutanee severe

Sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS), necrolisi epidermica tossica (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) si sono verificate con idelalisib. Casi di SJS e TEN con esito fatale sono stati segnalati in caso di somministrazione concomitante di idelalisib con altri medicinali associati a queste sindromi. Se si sospetta una SJS, una TEN o una DRESS, il trattamento con idelalisib deve essere sospeso e il paziente deve essere valutato e trattato di conseguenza. Se la diagnosi di SJS, TEN o DRESS è confermata, idelalisib deve essere interrotto definitivamente.

Induttori del CYP3A

L'esposizione a idelalisib può essere ridotta quando il medicinale è co-somministrato con induttori del CYP3A come rifampicina, fenitoina, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) o carbamazepina. Poiché una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di idelalisib può determinare una riduzione dell'efficacia, la co-somministrazione di Zydelig e di induttori moderati o potenti del CYP3A deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Substrati del CYP3A

Il metabolita principale di idelalisib, GS-563117, è un inibitore potente del CYP3A4. Idelalisib può quindi interagire con medicinali metabolizzati dal CYP3A, determinando un aumento della concentrazione sierica del medicinale co-somministrato (vedere paragrafo 4.5). Quando idelalisib è co-somministrato con altri medicinali, si deve consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto degli altri medicinali per le raccomandazioni relative alla co-somministrazione con inibitori del CYP3A4. Il trattamento concomitante con idelalisib e substrati del CYP3A associati a reazioni avverse gravi e/o potenzialmente fatali (ad es. alfuzosina, amiodarone, cisapride, pimoziide, chinidina, ergotamina, diidroergotamina, quetiapina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam) deve essere evitato e, se possibile, deve essere usato un medicinale alternativo meno sensibile all'inibizione del CYP3A4.

Compromissione epatica

Si raccomanda un'intensificazione del monitoraggio delle reazioni avverse nei pazienti con compromissione epatica in quanto in questa popolazione è previsto un aumento dell'esposizione, specialmente nei pazienti con compromissione epatica severa. Negli studi clinici su idelalisib non sono stati inclusi pazienti con compromissione epatica severa. Si raccomanda cautela quando si somministra Zydelig in questa popolazione.

Epatite cronica

Idelalisib non è stato studiato in pazienti con epatite cronica attiva, inclusa l'epatite virale. Si deve esercitare cautela quando si somministra Zydelig in pazienti con epatite attiva.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante l'assunzione di idelalisib e per 1 mese dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.6). Le donne che usano contraccettivi ormonali devono aggiungere un metodo di barriera come seconda misura contraccettiva, in quanto non è attualmente noto se idelalisib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali.

Eccipienti

Zydelig contiene il colorante azoico giallo tramonto FCF (E110), che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Idelalisib è metabolizzato principalmente attraverso l'aldeide ossidasi e in misura minore attraverso il CYP3A e la glucuronidazione (UGT1A4). Il suo metabolita principale, GS-563117, non è farmacologicamente attivo. Idelalisib e GS-563117 sono substrati della P-gp e della BCRP.

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di idelalisib

Induttori del CYP3A

Uno studio clinico d'interazione tra farmaci ha riscontrato che la co-somministrazione di una dose singola di 150 mg di idelalisib e rifampicina (un potente induttore del CYP3A) ha determinato una riduzione del 75% circa dell' AUC_{inf} di idelalisib. La co-somministrazione di Zydelig e induttori moderati o potenti del CYP3A come rifampicina, fenitoina, erba di San Giovanni o carbamazepina deve essere evitata, in quanto può determinare una riduzione dell'efficacia di Zydelig (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori del CYP3A/della P-gp

Uno studio clinico d'interazione tra farmaci ha riscontrato che la co-somministrazione di una dose singola di 400 mg di idelalisib e 400 mg una volta al giorno di ketoconazolo (un inibitore potente del CYP3A, della P-gp e della BCRP) ha determinato un aumento del 26% della C_{max} e un aumento del 79% dell' AUC_{inf} di idelalisib. Non è ritenuto necessario un aggiustamento della dose iniziale di idelalisib quando esso è somministrato insieme a inibitori del CYP3A/della P-gp, ma è raccomandata un'intensificazione del monitoraggio delle reazioni avverse.

Effetto di idelalisib sulla farmacocinetica di altri medicinali

Substrati del CYP3A

Il metabolita principale di idelalisib, GS-563117, è un inibitore potente del CYP3A. Uno studio clinico d'interazione tra farmaci ha riscontrato che la co-somministrazione di idelalisib e midazolam (un substrato sensibile del CYP3A) ha determinato un aumento del 140% circa della C_{max} e un aumento del 440% circa dell' AUC_{inf} di midazolam a causa dell'inibizione del CYP3A esercitata da GS-563117. La co-somministrazione di idelalisib e substrati del CYP3A può aumentare l'esposizione sistemica a tali substrati e aumentare o prolungare la loro attività terapeutica e le loro reazioni avverse. *In vitro*, l'inibizione del CYP3A4 è risultata irreversibile, per cui il ritorno alla normale attività enzimatica può verificarsi diversi giorni dopo la sospensione della somministrazione di idelalisib.

Le possibili interazioni tra idelalisib e i medicinali co-somministrati che sono substrati del CYP3A sono elencate nella Tabella 1 (l'aumento è indicato da "↑"). Questo elenco non è esaustivo e deve essere utilizzato solo come guida. In generale, si deve consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto dell'altro medicinale per le raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione con inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 1: Interazioni tra idelalisib e altri medicinali substrati del CYP3A

Medicinale	Effetto previsto di idelalisib sui livelli del farmaco	Raccomandazione clinica in caso di co-somministrazione con idelalisib
ANTAGONISTI DEI RECETTORI ALFA 1-ADRENERGICI		
Alfuzosina	↑ concentrazioni sieriche	Idelalisib non deve essere co-somministrato con alfuzosina.
ANALGESICI		
Fentanil, alfentanil, metadone, buprenorfina/naloxone	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda un attento monitoraggio della reazioni avverse (ad es. depressione respiratoria, sedazione).
ANTIARITMICI		
Amiodarone, chinidina	↑ concentrazioni sieriche	Idelalisib non deve essere co-somministrato con amiodarone o chinidina.
Bepiridil, disopiramide, lidocaina	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio clinico.
ANTINEOPLASTICI		
Inibitori della tirosina chinasi come dasatinib e nilotinib, oltre a vincristina e vinblastina	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda un attento monitoraggio della tollerabilità di questi medicinali antineoplastici.
ANTICOAGULANTI		
Warfarin	↑ concentrazioni sieriche	In caso di co-somministrazione e in seguito alla sospensione del trattamento con idelalisib si raccomanda di monitorare il rapporto internazionale normalizzato (INR).
ANTICONVULSIVANTI		
Carbamazepina	↑ concentrazioni sieriche	I livelli dei medicinali anticonvulsivanti devono essere monitorati.

Medicinale	Effetto previsto di idelalisib sui livelli del farmaco	Raccomandazione clinica in caso di co-somministrazione con idelalisib
ANTIDEPRESSIVI		
Trazodone	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomandano un attento aumento graduale della dose dell'antidepressivo e un attento monitoraggio della risposta a esso.
ANTI-GOTTA		
Colchicina	↑ concentrazioni sieriche	Può essere necessaria una riduzione della dose di colchicina. Idelalisib non deve essere co-somministrato con colchicina in pazienti con compromissione epatica o renale.
ANTIPERTENSIVI		
Amlodipina, diltiazem, felodipina, nifedipina, nicardipina	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio clinico dell'effetto terapeutico e delle reazioni avverse.
ANTI-INFETTIVI		
Antimicotici		
Ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio clinico.
Antimicobatterici		
Rifabutina	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda un aumentato monitoraggio delle reazioni avverse associate alla rifabutina, incluse neutropenia e uveite.
Inibitori della proteasi HCV		
Boceprevir, telaprevir	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio clinico.
Antibiotici macrolidi		
Clarithromicina, telitromicina	↑ concentrazioni sieriche	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di claritromicina nei pazienti con funzione renale normale o compromissione renale lieve (clearance della creatinina [CrCl] 60-90 mL/min). Si raccomanda il monitoraggio clinico nei pazienti con CrCl < 90 mL/min. Nei pazienti con CrCl < 60 mL/min devono essere considerati antibiotici alternativi. Per la telitromicina si raccomanda il monitoraggio clinico.
ANTIPSIKOTICI/NEUROLETTICI		
Quetiapina, pimozide	↑ concentrazioni sieriche	Idelalisib non deve essere co-somministrato con quetiapina o pimozide. Possono essere presi in considerazione medicinali alternativi, come olanzapina.
ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ENDOTELINA		
Bosentan	↑ concentrazioni sieriche	Si deve prestare attenzione e monitorare attentamente i pazienti per un'eventuale tossicità correlata a bosentan.

Medicinale	Effetto previsto di idelalisib sui livelli del farmaco	Raccomandazione clinica in caso di co-somministrazione con idelalisib
ALCALOIDI DELL'ERGOT		
Ergotamina, diidroergotamina	↑ concentrazioni sieriche	Idelalisib non deve essere co-somministrato con ergotamina o diidroergotamina.
REGOLATORI DELLA MOTILITÀ GASTROINTESTINALE		
Cisapride	↑ concentrazioni sieriche	Idelalisib non deve essere co-somministrato con cisapride.
GLUCOCORTICOIDI		
Corticosteroidi inalati/nasali: Budesonide, fluticasone	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio clinico.
Budesonide orale	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio clinico per un eventuale aumento dei segni/sintomi di effetti del corticosteroide.
INIBITORI DELLA HMG CO-A REDUTTASI		
Lovastatina, simvastatina	↑ concentrazioni sieriche	Idelalisib non deve essere co-somministrato con lovastatina o simvastatina.
Atorvastatina	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio clinico e si può considerare una riduzione della dose iniziale di atorvastatina. In alternativa, si può considerare il passaggio a pravastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
IMMUNOSOPPRESSIVI		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio terapeutico.
BETA AGONISTI INALATI		
Salmeterolo	↑ concentrazioni sieriche	La somministrazione concomitante di salmeterolo e idelalisib non è raccomandata. L'associazione può causare un aumentato rischio di eventi avversi cardiovascolari associati al salmeterolo, inclusi prolungamento dell'intervallo QT, palpitazioni e tachicardia sinusale.

Medicinale	Effetto previsto di idelalisib sui livelli del farmaco	Raccomandazione clinica in caso di co-somministrazione con idelalisib
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI		
Sildenafil	↑ concentrazioni sieriche	Per l'ipertensione arteriosa polmonare: Idelalisib non deve essere co-somministrato con sildenafil.
Tadalafil	↑ concentrazioni sieriche	Prestare attenzione, considerando una possibile riduzione della dose in caso di co-somministrazione di tadalafil e idelalisib. Per la disfunzione erettile:
Sildenafil, tadalafil	↑ concentrazioni sieriche	Occorre prestare particolare attenzione e una riduzione della dose può essere presa in considerazione quando si prescrive sildenafil o tadalafil con idelalisib, aumentando il monitoraggio degli eventi avversi.
SEDATIVI/IPNOTICI		
Midazolam (orale), triazolam	↑ concentrazioni sieriche	Idelalisib non deve essere co-somministrato con midazolam (orale) o triazolam.
Buspirone, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni di sedativi/ipnotici e una riduzione della dose può essere presa in considerazione.

Substrati del CYP2C8

In vitro, idelalisib ha sia inibito che indotto il CYP2C8, ma non è noto se ciò si traduca in un effetto *in vivo* sui substrati del CYP2C8. Si consiglia di prestare attenzione se Zydelig è usato insieme a medicinali che presentano bassi indici terapeutici e che sono substrati del CYP2C8 (paclitaxel).

Substrati di enzimi inducibili (ad es. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 e UGT)

In vitro, idelalisib ha indotto diversi enzimi e non può essere escluso il rischio di riduzione dell'esposizione, e quindi di riduzione dell'efficacia, per i substrati di enzimi inducibili come CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 e UGT. Si consiglia di prestare attenzione se Zydelig è usato insieme a medicinali che presentano bassi indici terapeutici e che sono substrati di tali enzimi (warfarin, fenitoina, S-mefenitoina).

Substrati di BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e P-gp

La co-somministrazione di dosi multiple di idelalisib 150 mg due volte al giorno a soggetti sani ha determinato esposizioni comparabili per rosuvastatina (AUC IC 90%: 87; 121) e digossina (AUC IC 90%: 98; 111), il che suggerisce che idelalisib non esercita alcuna inibizione clinicamente rilevante su BCRP, OATP1B1/1B3 o P-gp sistemica. Non può essere escluso il rischio di inibizione della P-gp nel tratto gastrointestinale, che può determinare un aumento dell'esposizione dei substrati sensibili alla P-gp intestinale, come dabigatran etexilato.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / contraccezione

Sulla base dei dati sugli animali, idelalisib può causare danni al feto. Le donne devono evitare una gravidanza durante l'assunzione di Zydelig e per 1 mese dopo il termine del trattamento. Le donne in età fertile, quindi, devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante l'assunzione di Zydelig e per 1 mese dopo l'interruzione del trattamento. Non è attualmente noto se idelalisib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, per cui le donne che usano contraccettivi ormonali devono aggiungere un metodo di barriera come seconda misura contraccettiva.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di idelalisib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Zydelig non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se idelalisib e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Zydelig.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di idelalisib sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali indicano un possibile effetto nocivo di idelalisib sulla fertilità e sullo sviluppo fetale (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zydelig non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione delle reazioni avverse si basa su due studi di fase III (studio 312-0116 e studio 312-0119) e su sei studi di fase I e II. Lo studio 312-0116 è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, nel quale 110 soggetti affetti da CLL precedentemente trattati hanno ricevuto idelalisib + rituximab. Inoltre, 86 soggetti di questo studio che sono stati randomizzati a ricevere placebo + rituximab sono passati a ricevere idelalisib in monoterapia in uno studio di estensione (studio 312-0117). Lo studio 312-0119 è stato uno studio randomizzato, controllato, in aperto, nel quale 173 soggetti affetti da LLC precedentemente trattati hanno ricevuto idelalisib + ofatumumab. Gli studi di fase I e II hanno valutato la sicurezza di idelalisib su un totale di 536 soggetti affetti da neoplasie ematologiche, inclusi 400 soggetti che avevano ricevuto idelalisib (a qualsiasi dose) in monoterapia e 136 soggetti che avevano ricevuto idelalisib in associazione con un anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab o ofatumumab).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco segnalate con idelalisib in monoterapia o in associazione con anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab o ofatumumab) sono riportate nella Tabella 2. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite nel modo seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse al farmaco segnalate in studi clinici su soggetti affetti da neoplasie ematologiche che ricevevano idelalisib e post-marketing

Reazione	Di qualsiasi grado	Di grado ≥ 3
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		
Infezioni (inclusa la polmonite da <i>Pneumocystis jirovecii</i> e l'infezione da CMV)*	Molto comune	Molto comune
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		
Neutropenia	Molto comune	Molto comune
Linfocitosi**	Molto comune	Molto comune
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		
Polmonite	Comune	Comune
Polmonite in via di organizzazione****	Non comune	Non comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Diarrea/colite	Molto comune	Molto comune
<i>Patologie epatobiliari</i>		
Aumento delle transaminasi	Molto comune	Molto comune
Danno epatocellulare	Comune	Comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		
Rash***	Molto comune	Comune
Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica****	Raro	Raro
Reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)****	Non nota	Non nota
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Piressia	Molto comune	Comune
<i>Esami diagnostici</i>		
Aumento dei trigliceridi	Molto comune	Comune

* Comprende le infezioni opportunistiche ed infezioni batteriche e virali quali polmonite, bronchite e sepsi.

** La linfocitosi indotta da idelalisib non deve essere considerata una malattia progressiva in assenza di altri riscontri clinici (vedere paragrafo 5.1).

*** Include i termini preferiti: dermatite esfoliativa generalizzata, eruzione da farmaci, rash, rash eritematoso, rash generalizzato, rash maculare, rash maculo-papulare, rash papulare, rash pruriginoso, rash pustoloso, rash vescicolare, papula, placca cutanea e rash esfoliativo.

**** Osservata nei dati post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni (vedere paragrafo 4.4)

In confronto ai bracci di controllo degli studi clinici su idelalisib, nei bracci trattati con idelalisib è stata osservata globalmente una frequenza più alta di infezioni, incluse infezioni di grado 3 e 4. Le infezioni osservate con maggiore frequenza sono state quelle a carico dell'apparato respiratorio e gli eventi settici. In molti casi, l'agente patogeno non è stato identificato; tuttavia, tra quelli identificati sono stati rilevati sia agenti patogeni convenzionali, sia agenti patogeni opportunistici, tra cui PJP e CMV. Quasi tutte le infezioni da PJP, compresi i casi fatali, si sono verificate in assenza di profilassi anti-PJP. Sono stati osservati casi di PJP dopo il termine del trattamento con idelalisib.

Rash

Il rash è stato generalmente da lieve a moderato e ha determinato la sospensione del trattamento nel 2,1% dei soggetti. Negli studi 312-0116/0117 e 312-0119, si è verificato rash (segnalato come dermatite esfoliativa generalizzata, eruzione da farmaci, rash, rash eritematoso, rash generalizzato, rash maculare, rash maculo-papulare, rash papulare, rash pruriginoso, rash pustoloso, rash vescicolare, papula e placca cutanea) nel 31,1% dei soggetti che hanno ricevuto idelalisib + un anticorpo

monoclonale anti-CD20 (rituximab o ofatumumab) e nel 8,2% dei soggetti che hanno ricevuto solo un anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab o ofatumumab). Di questi, il 5,7% di quelli che avevano ricevuto idelalisib + un anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab o ofatumumab) e l'1,5% dei soggetti che avevano ricevuto solo un anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab o ofatumumab) hanno presentato un rash di grado 3 e nessun soggetto ha presentato una reazione avversa di grado 4. Il rash si è generalmente risolto con il trattamento (ad es. steroidi topici e/o orali, difenidramina) e con l'interruzione della somministrazione nei casi severi (vedere paragrafo 5.3, Fototossicità).

Reazioni cutanee severe (vedere paragrafo 4.4)

Si sono manifestati casi di SJS, TEN e DRESS in caso di somministrazione concomitante di idelalisib con altri medicinali associati a queste sindromi (bendamustina, rituximab, allopurinolo, amoxicillina e sulfametoxazolo/trimetoprim). SJS e TEN si sono manifestate entro un mese dalla somministrazione dell'associazione di medicinali e alcuni casi hanno avuto esito fatale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per evidenze di tossicità (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento del sovradosaggio di Zydelig consiste in misure generali di supporto che includono il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: **L01EM01**

Meccanismo d'azione

Idelalisib inibisce la fosfatidilinositolo 3-chinasi p110 δ (PI3K δ), che è iperattiva nelle neoplasie delle cellule B ed è fondamentale per molte vie di segnalazione che guidano la proliferazione, la sopravvivenza, la migrazione e la ritenzione delle cellule neoplastiche nei tessuti linfatici e nel midollo osseo. Idelalisib è un inibitore selettivo del legame dell'adenosina-5'-trifosfato (ATP) al dominio catalitico di PI3K δ , inibendo così la fosforilazione del fosfatidilinositolo, un messaggero lipidico secondario chiave, e prevenendo la fosforilazione di Akt (proteina chinasi B).

Idelalisib induce l'apoptosi e inibisce la proliferazione in linee cellulari derivate da cellule B neoplastiche e in cellule tumorali primarie. Attraverso l'inibizione della trasmissione dei segnali dovuta ai recettori delle chemochine CXCR4 e CXCR5 e indotta rispettivamente dalle chemochine CXCL12 e CXCL13, idelalisib inibisce la migrazione e la ritenzione delle cellule B neoplastiche nel microambiente del tumore, che include i tessuti linfatici e il midollo osseo.

Da studi clinici non sono emerse le ragioni meccanicistiche per lo sviluppo di resistenza al trattamento con idelalisib. Non sono pianificate ulteriori indagini su questo argomento negli studi clinici in corso su neoplasie delle cellule B.

Effetti farmacodinamici

Effetti elettrocardiografici

L'effetto di idelalisib (150 mg e 400 mg) sull'intervallo QT/QTc è stato valutato in uno studio crossover controllato verso placebo e con controllo positivo (moxifloxacina 400 mg) condotto su 40 soggetti sani. A una dose 2,7 volte superiore alla dose massima raccomandata, idelalisib non ha allungato l'intervallo QT/QTc (cioè < 10 ms).

Linfocitosi

Dopo l'inizio del trattamento con idelalisib, è stato osservato un aumento temporaneo della conta linfocitaria (aumento $\geq 50\%$ rispetto al basale e superiore alla conta linfocitaria assoluta di 5.000/mcL). Ciò si verifica nei due terzi circa dei pazienti con CLL trattati con idelalisib in monoterapia e in un quarto dei pazienti con CLL trattati con idelalisib in associazione. L'esordio della linfocitosi isolata solitamente avviene nelle prime 2 settimane di terapia con idelalisib ed è spesso associato a riduzione della linfadenopatia. La linfocitosi osservata è un effetto farmacodinamico e non deve essere considerata una malattia progressiva in assenza di altri riscontri clinici.

Efficacia clinica nella leucemia linfatica cronica

Idelalisib in associazione a rituximab

Lo studio 312-0116 è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, di fase III su 220 soggetti affetti da CLL precedentemente trattata che necessitavano di trattamento ma non erano ritenuti adatti alla chemioterapia con agenti citotossici. I soggetti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 8 cicli di rituximab (primo ciclo con 375 mg/m² di superficie corporea [*body surface area*, BSA], cicli successivi con 500 mg/m² di BSA) in associazione a un placebo orale assunto due volte al giorno o a idelalisib 150 mg assunto due volte al giorno fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

L'età mediana era 71 anni (intervallo: 47-92) con il 78,2% dei soggetti al di sopra dei 65 anni; il 65,5% era di sesso maschile e il 90,0% era di etnia bianca; il 64,1% presentava uno stadio III o IV di Rai e il 55,9% presentava uno stadio C di Binet. La maggior parte dei soggetti aveva fattori prognostici citogenetici avversi: il 43,2% aveva una delezione cromosomica 17p e/o una mutazione della proteina tumorale 53 (*tumour protein 53*, TP53) e l'83,6% aveva geni non mutati codificanti per la regione variabile delle catene pesanti delle immunoglobuline (*immunoglobulin heavy chain variable region*, IGHV). Il tempo mediano dalla diagnosi di CLL alla randomizzazione era di 8,5 anni. I soggetti avevano un indice CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) mediano pari a 8. Il numero mediano di terapie precedenti era 3,0. Quasi tutti (95,9%) i soggetti avevano ricevuto in precedenza anticorpi monoclonali anti-CD20. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS). I risultati di efficacia sono riassunti nelle Tabelle 3 e 4. La curva di Kaplan-Meier per la PFS è riportata nella Figura 1.

Il trattamento con idelalisib + rituximab ha determinato, rispetto a rituximab + placebo, miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente importanti del benessere fisico, benessere sociale, benessere funzionale e delle sottoscale specifiche per la leucemia dei test FACT-LEU (*Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*) e miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente importanti di ansia, depressione e attività usuali misurati tramite il test EQ-5D (*EuroQoL Five-Dimensions*).

Tabella 3: Risultati di efficacia dello studio 312-0116

	Idelalisib + R N = 110	Placebo + R N = 110
PFS Mediana (mesi) (IC 95%)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,15 (0,09; 0,24)	
Valore p	< 0,0001	
ORR* n (%) (IC 95%)	92 (83,6%) (75,4; 90,0)	17 (15,5%) (9,3; 23,6)
Rapporto crociato (Odds ratio) (IC 95%)	27,76 (13,40; 57,49)	
Valore p	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (IC 95%)	102/106 (96,2%) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7%) (2,7; 13,4)
Rapporto crociato (Odds ratio) (IC 95%)	225,83 (65,56; 777,94)	
Valore p	< 0,0001	
OS[^] Mediana (mesi) (IC 95%)	NR (NR; NR)	20,8 (14,8; NR)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,34 (0,19; 0,60)	
Valore p	0,0001	

IC: intervallo di confidenza; R: rituximab; n: numero di soggetti *responder*; N: numero di soggetti per gruppo; NR: non raggiunto. Le analisi della PFS, del tasso di risposta globale (*overall response rate*, ORR) e del tasso di risposta linfonodale (*lymph node response rate*, LNR) erano basate sulla valutazione da parte di un comitato di revisione indipendente (*independent review committee*, IRC).

* ORR definito come percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta completa (*complete response*, CR) o una risposta parziale (*partial response*, PR) in base ai criteri di risposta 2013 del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e di Cheson (2012).

** LNR definito come percentuale dei soggetti che hanno raggiunto una riduzione $\geq 50\%$ della somma dei prodotti dei diametri perpendicolari massimi delle lesioni indice. Sono stati inclusi nell'analisi solo i soggetti che avevano sia dati basali che ≥ 1 dato valutabile post-basale.

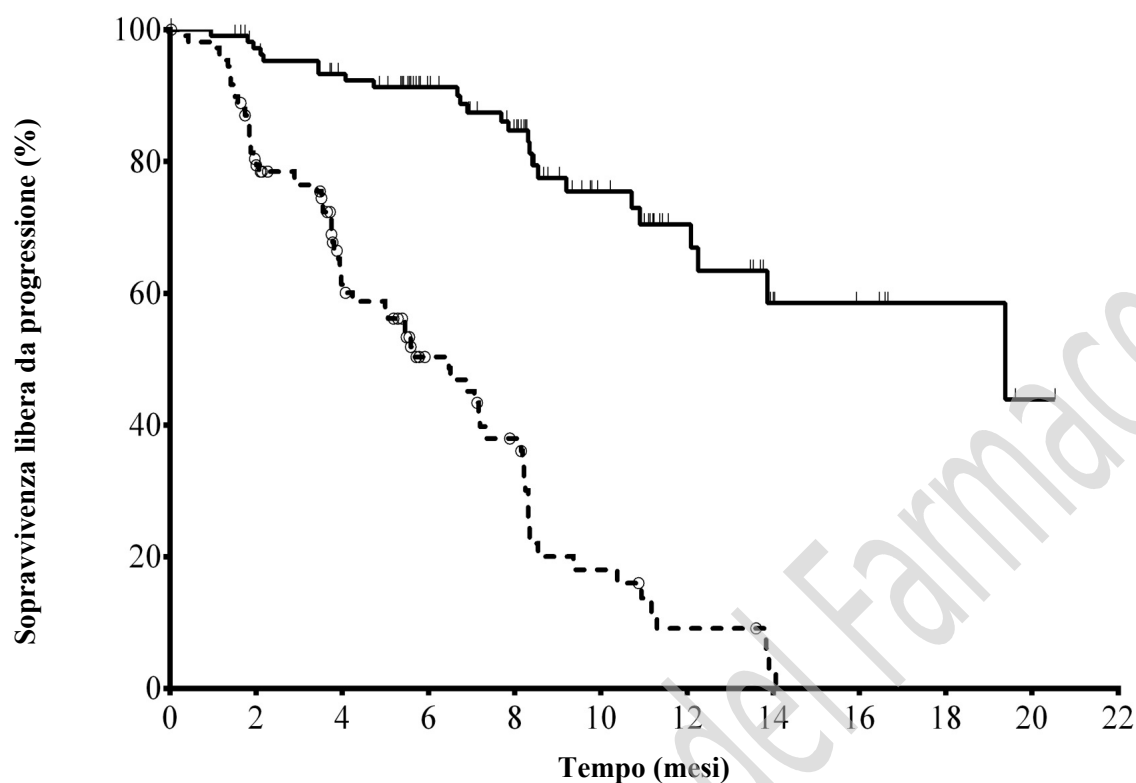
[^] L'analisi della sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) ha incluso i dati di soggetti che avevano ricevuto placebo + R nello studio 312-0116 e che successivamente avevano ricevuto idelalisib in uno studio di estensione, sulla base di un'analisi *intent-to-treat*.

Tabella 4: Riassunto della PFS e dei tassi di risposta in sottogruppi prespecificati dello studio 312-0116

	Idelalisib + R	Placebo + R
Delezione 17p/mutazione TP53	N = 46	N = 49
PFS mediana (mesi) (IC 95%)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (IC 95%)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
IGHV non mutato	N = 91	N = 93
PFS mediana (mesi) (IC 95%)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (IC 95%)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1% (8,5; 24,0)
Età ≥ 65 anni	N = 89	N = 83
PFS mediana (mesi) (IC 95%)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (IC 95%)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

IC: intervallo di confidenza; R: rituximab; N: numero di soggetti per gruppo; NR: non raggiunto

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della PFS dallo studio 312-0116 (popolazione *intent-to-treat*)



N a rischio (eventi)

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)

Linea continua: idelalisib + R (N = 110), linea tratteggiata: placebo + R (N = 110)

R: rituximab; N: numero di soggetti per gruppo

L'analisi della PFS è stata basata sulla valutazione da parte di un IRC. Per i soggetti nel gruppo placebo + R, il riassunto ha incluso i dati fino alla prima assunzione di idelalisib in uno studio di estensione.

Lo studio 101-08/99 ha arruolato 64 soggetti affetti da CLL precedentemente non trattata, inclusi 5 soggetti affetti da linfoma linfocitico a piccole cellule (*small lymphocytic lymphoma, SLL*). I soggetti hanno ricevuto idelalisib 150 mg due volte al giorno e rituximab 375 mg/m² di BSA una volta alla settimana per 8 dosi. L'ORR era del 96,9%, con 12 CR (18,8%) e 50 PR (78,1%), incluse 3 CR e 6 PR in soggetti con una delezione 17p e/o una mutazione *TP53* e 2 CR e 34 PR in soggetti con *IGHV* non mutato. La durata della risposta (*duration of response, DOR*) mediana non è stata raggiunta.

Idelalisib in associazione a ofatumumab

Lo studio 312-0119 è stato uno studio di fase III, randomizzato, in aperto, multicentrico, a gruppi paralleli, condotto su 261 soggetti affetti da LLC precedentemente trattata, che presentavano linfadenopatia misurabile, che necessitavano di trattamento e che presentavano progressione della LLC < 24 mesi dal completamento dell'ultima terapia precedente. I soggetti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere idelalisib 150 mg due volte al giorno e 12 infusioni di ofatumumab per 24 settimane oppure solo 12 infusioni di ofatumumab per 24 settimane. La prima infusione di ofatumumab è stata effettuata a una dose di 300 mg e continuata a una dose di 1.000 mg nel gruppo idelalisib + ofatumumab oppure a una dose di 2.000 mg nel gruppo del solo ofatumumab, settimanalmente per 7 dosi e successivamente ogni 4 settimane per 4 dosi. Idelalisib è stato assunto fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

L'età mediana era 68 anni (intervallo: 61-74) con il 64,0% dei soggetti al di sopra dei 65 anni; il 71,3% era di sesso maschile e l'84,3% era di etnia bianca; il 63,6% presentava uno stadio III o IV di Rai e il 58,2% presentava uno stadio C di Binet. La maggior parte dei soggetti aveva fattori

prognostici citogenetici avversi: il 39,5% aveva una delezione cromosomica 17p e/o una mutazione *TP53* e il 78,5% aveva geni non mutati codificanti per l'*IGHV*. Il tempo mediano dalla diagnosi era di 7,7 anni. I soggetti avevano un indice CIRS mediano pari a 4. Il numero mediano di terapie precedenti era 3,0. L'endpoint primario era la PFS. I risultati di efficacia sono riassunti nelle Tabelle 5 e 6. La curva di Kaplan-Meier per la PFS è riportata nella Figura 2.

Tabella 5: Risultati di efficacia dello studio 312-0119

	Idelalisib + O N = 174	Ofatumumab N = 87
PFS Mediana (mesi) (IC 95%)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,27 (0,19; 0,39)	
Valore p	< 0,0001	
ORR* n (%) (IC 95%)	131 (75,3%) (68,2; 81,5)	16 (18,4%) (10,9; 28,1)
Rapporto crociato (Odds ratio) (IC 95%)	15,94 (7,8; 32,58)	
Valore p	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (IC 95%)	153/164 (93,3%) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4; 12,2)
Rapporto crociato (Odds ratio) (IC 95%)	486,96 (97,91; 2.424,85)	
Valore p	< 0,0001	
OS Mediana (mesi) (IC 95%)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,9; NR)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,74 (0,44; 1,25)	
Valore p	0,27	

IC: intervallo di confidenza; O: ofatumumab; n: numero di soggetti *responder*; N: numero di soggetti per gruppo; NR: non raggiunto. Le analisi della PFS, del tasso di risposta globale (*overall response rate*, ORR) e del tasso di risposta linfonodale (*lymph node response rate*, LNR) erano basate sulla valutazione da parte di un comitato di revisione indipendente (*independent review committee*, IRC).

* ORR definito come percentuale di soggetti che hanno raggiunto una risposta completa (*complete response*, CR) o una risposta parziale (*partial response*, PR) e che hanno mantenuto la risposta per almeno 8 settimane.

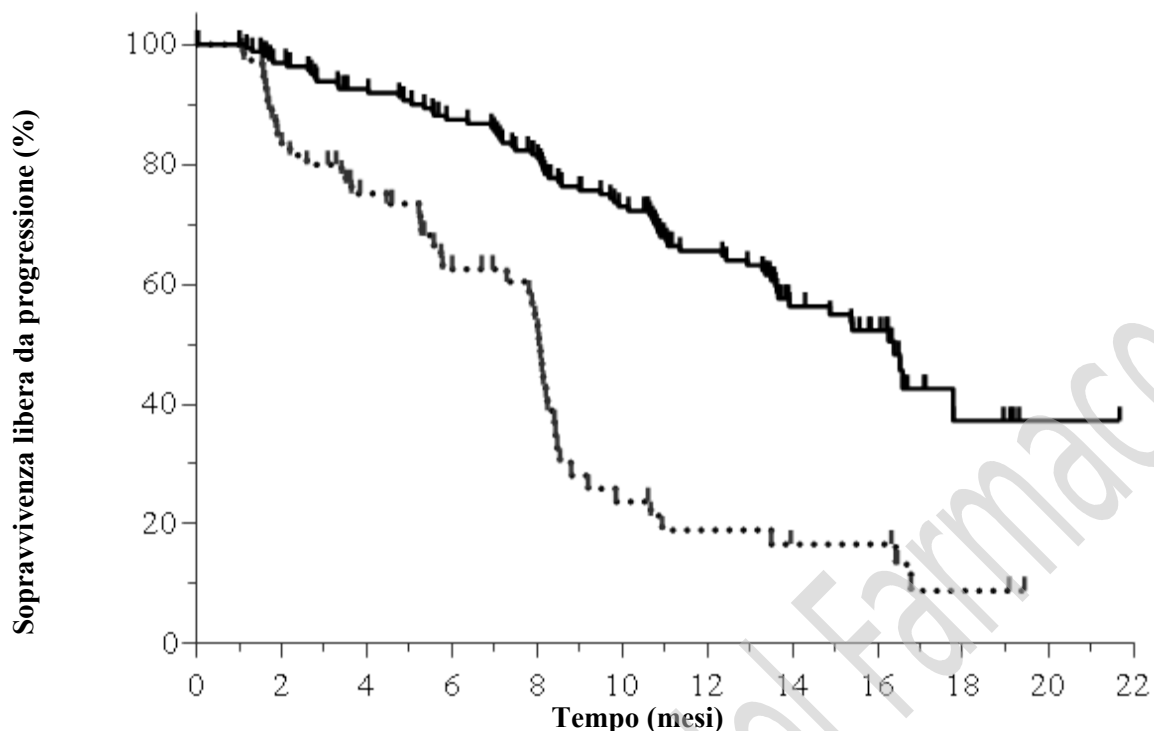
** LNR definito come percentuale dei soggetti che hanno raggiunto una riduzione $\geq 50\%$ della somma dei prodotti dei diametri perpendicolari massimi delle lesioni indice. Sono stati inclusi nell'analisi solo i soggetti che avevano sia dati basali che ≥ 1 dato valutabile post-basale.

Tabella 6: Riassunto della PFS e dei tassi di risposta in sottogruppi prespecificati dello studio 312-0119

	Idelalisib + O N = 70	Ofatumumab N = 33
Delezione 17p/mutazione <i>TP53</i>		
PFS mediana (mesi) (IC 95%)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (IC 95%)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
<i>IGHV</i> non mutato	N = 137	N = 68
PFS mediana (mesi) (IC 95%)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (IC 95%)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
Età ≥ 65 anni	N = 107	N = 60
PFS mediana (mesi) (IC 95%)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (IC 95%)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

IC: intervallo di confidenza; O: ofatumumab; N: numero di soggetti per gruppo

Figura 2: Curva di Kaplan-Meier della PFS dallo studio 312-0119 (popolazione *intent-to-treat*)



N a rischio (eventi)

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)

Linea continua: idelalisib + O (N = 174), linea tratteggiata: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: numero di soggetti per gruppo

Efficacia clinica nel linfoma follicolare

La sicurezza e l'efficacia di idelalisib sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, a braccio singolo (studio 101-09) condotto su 125 soggetti affetti da linfoma non Hodgkin a cellule B indolente (LNHi, inclusi: FL, n = 72; SLL, n = 28; linfoma linfoplasmocitico/macroglobulinemia di Waldenström [*lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinaemia*, LPL/WM], n = 10 e linfoma della zona marginale (*marginal zone lymphoma*, MZL), n = 15). Tutti i soggetti erano refrattari a rituximab e 124 soggetti su 125 erano refrattari ad almeno un agente alchilante. Centododici (89,6%) soggetti erano refrattari all'ultimo regime assunto prima dell'ingresso nello studio.

Dei 125 soggetti arruolati, 80 (64%) erano di sesso maschile, l'età mediana era 64 anni (intervallo: 33-87) e 110 (89%) erano di etnia bianca. I soggetti hanno ricevuto 150 mg di idelalisib per via orale due volte al giorno fino a evidente progressione della malattia o a evidente tossicità inaccettabile.

L'endpoint primario era l'ORR, definito come la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una CR o una PR (in base ai criteri di risposta per il linfoma maligno revisionati [Cheson]) e, per i soggetti affetti da macroglobulinemia di Waldenström, una risposta minore (*minor response*, MR) (in base alla valutazione della risposta per la macroglobulinemia di Waldenström [Owen]). La DOR era l'endpoint secondario ed era definita come il tempo dalla prima risposta documentata (CR, PR o MR) alla prima progressione documentata della malattia o a morte per qualsiasi causa. I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 7.

Tabella 7: Riassunto dell'efficacia nello studio 101-09 (valutazione dell'IRC)

Caratteristica	Coorte iNHL generale (N=125) n (%)	Sottogruppo FL (N=72) n (%)
ORR* IC 95%	72 (57,6%) 48,4 – 66,4	40 (55,6%) 43,4 – 67,3
Categoria di risposta*† CR PR	13 (10,4%) 58 (46,4%)	12 (16,7%) 28 (38,9%)
DOR (mesi) mediana (IC 95%)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
PFS (mesi) mediana (IC 95%)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
OS (mesi) mediana (IC 95%)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NR)

IC: intervallo di confidenza; n: numero di soggetti *responder*

NR: non raggiunta

* La risposta è stata determinata da un comitato di revisione indipendente (*independent review committee*, IRC), dove ORR = risposta completa (CR) + risposta parziale (PR) + risposta minore (MR) in soggetti con WM.

† Nella coorte iNHL generale, 1 soggetto (0,6%) con WM ha ottenuto la migliore risposta complessiva di MR

La DOR mediana per tutti i soggetti era di 12,5 mesi (12,5 mesi per i soggetti affetti da SLL e 11,8 mesi per i soggetti affetti da FL, 20,4 mesi per i soggetti affetti da LPL/WM e 18,4 mesi per i soggetti affetti da MZL). Dei 122 soggetti con linfonodi misurabili al basale e nel post-basale, 71 (58,2%) hanno raggiunto una riduzione $\geq 50\%$ rispetto al basale della somma dei prodotti dei diametri (SPD) delle lesioni indice. Dei 53 soggetti che non hanno risposto al trattamento, 41 (32,8%) avevano una malattia stabile, 10 (8,0%) avevano una malattia progressiva e 2 (1,6%) non erano valutabili. L'OS mediana, incluso il follow-up a lungo termine per tutti i 125 soggetti, è stata di 48,6 mesi. L'OS mediana, incluso il follow-up a lungo termine per tutti i soggetti affetti da FL, è stata di 61,2 mesi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con idelalisib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle neoplasie a cellule B mature (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale di una singola dose di idelalisib, le concentrazioni plasmatiche di picco sono state osservate 2-4 ore dopo la somministrazione a stomaco pieno e 0,5-1,5 ore dopo la somministrazione a digiuno.

In seguito alla somministrazione due volte al giorno di 150 mg di idelalisib, la C_{max} e l'AUC medie (intervallo) allo stato stazionario erano, rispettivamente, 1.953 (272; 3.905) ng/mL e 10.439 (2.349; 29.315) ng•h/mL per idelalisib e 4.039 (669; 10.897) ng/mL e 39.744 (6.002; 119.770) ng•h/mL per GS-563117. Le esposizioni plasmatiche (C_{max} e AUC) a idelalisib sono approssimativamente proporzionali alla dose nell'intervallo compreso tra 50 mg e 100 mg e meno che proporzionali rispetto alla dose oltre i 100 mg.

Effetti del cibo

Rispetto alla somministrazione a digiuno, la somministrazione di una formulazione in capsule realizzata in uno stadio precoce dello sviluppo di idelalisib insieme a un pasto ricco di grassi non ha determinato alcuna variazione della C_{max} e un aumento del 36% dell'AUC_{inf} media. Idelalisib può essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione

Idelalisib è legato per il 93-94% alle proteine plasmatiche umane alle concentrazioni osservate clinicamente. Il rapporto medio concentrazione ematica/concentrazione plasmatica era di circa 0,5. Il volume apparente di distribuzione di idelalisib (media) era di 96 L circa.

Biotrasformazione

Idelalisib è metabolizzato principalmente attraverso l'aldeide ossidasi e in misura minore attraverso il CYP3A e l'UGT1A4. Il metabolita principale e l'unico circolante, GS-563117, è inattivo nei confronti di PI3Kδ.

Eliminazione

L'emivita terminale di eliminazione di idelalisib era di 8,2 (intervallo: 1,9; 37,2) ore e la clearance apparente di idelalisib era di 14,9 (intervallo: 5,1; 63,8) L/h in seguito a somministrazione di una dose orale di 150 mg due volte al giorno. In seguito a somministrazione di una singola dose orale di 150 mg di idelalisib marcato con [¹⁴C], erano escreti nelle feci e nelle urine rispettivamente il 78% e il 15% del farmaco. L'idelalisib non modificato era responsabile del 23% della radioattività totale recuperata nelle urine dopo 48 ore e del 12% della radioattività totale recuperata nelle feci dopo 144 ore.

Dati di interazione *in vitro*

I dati *in vitro* hanno indicato che idelalisib non è un inibitore degli enzimi metabolizzanti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A o UGT1A1 o dei trasportatori OAT1, OAT3 o OCT2.

GS-563117 non è un inibitore degli enzimi metabolizzanti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o UGT1A1 o dei trasportatori P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 o OCT2.

Popolazioni particolari

Sesso e razza

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che il sesso e la razza non hanno alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a idelalisib o a GS-563117.

Anziani

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che l'età non ha alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a idelalisib o a GS-563117 nei soggetti anziani (di età pari o superiore a 65 anni) rispetto ai soggetti più giovani.

Compromissione renale

Uno studio sulla farmacocinetica e la sicurezza di idelalisib è stato condotto su soggetti sani e soggetti con compromissione renale severa (CrCl stimata compresa tra 15 e 29 mL/min). In seguito a somministrazione di una singola dose da 150 mg non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti dell'esposizione a idelalisib o a GS-563117 nei soggetti con compromissione renale severa rispetto ai soggetti sani.

Compromissione epatica

Uno studio sulla farmacocinetica e la sicurezza di idelalisib è stato condotto su soggetti sani e soggetti con compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh) o severa (Classe C di Child-Pugh). In seguito a somministrazione di una singola dose da 150 mg, l'AUC di idelalisib (totale, vale a dire legato più non legato) era del 60% circa superiore in caso di compromissione moderata e severa rispetto ai controlli abbinati. L'AUC di idelalisib (non legato), dopo aver tenuto conto delle differenze in termini di legame con le proteine, era dell'80% circa (1,8 volte) superiore in caso di compromissione moderata e del 152% circa (2,5 volte) superiore in caso di compromissione severa rispetto ai controlli abbinati.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di idelalisib in soggetti pediatrici non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

Idelalisib ha indotto deplezione linfoide in milza, timo, linfonodi e tessuto linfoide associato all'intestino. In generale, le aree B-dipendenti sono state più interessate delle aree T-dipendenti. Nel ratto, idelalisib è in grado di inibire le risposte anticorpali T-dipendenti. Idelalisib, tuttavia, non ha inibito la normale risposta dell'ospite a *Staphylococcus aureus* e non ha aggravato l'effetto mielosoppressivo della ciclofosfamida. Non si ritiene che idelalisib abbia un'ampia attività immunosoppressiva.

Idelalisib ha indotto alterazioni infiammatorie sia nel ratto che nel cane. In studi di durata massima di 4 settimane nel ratto e nel cane è stata osservata necrosi epatica a esposizioni superiori, rispettivamente, di 7 e 5 volte l'esposizione umana basata sull'AUC. Gli aumenti delle transaminasi nel siero erano correlati a necrosi epatica nel cane, ma non sono stati osservati nel ratto. Nel ratto e nel cane non sono stati osservati compromissione epatica o aumenti cronici delle transaminasi in studi di durata pari o superiore a 13 settimane.

Genotossicità

Idelalisib non ha indotto mutazioni nel test di mutagenesi microbica (test di Ames), non si è rivelato clastogenico nel test di aberrazione cromosomica *in vitro* usando linfociti di sangue umano periferico e non è risultato genotossico nel test del micronucleo di ratto *in vivo*.

Cancerogenicità

Il potenziale di cancerogenicità di idelalisib è stato valutato in uno studio di 26 settimane su topi transgenici RasH2 e in uno studio di 2 anni sui ratti. Idelalisib non si è dimostrato cancerogeno a esposizioni fino a 1,4/7,9 volte (maschi/femmine) nei topi rispetto all'esposizione nei pazienti con neoplasie ematologiche che hanno ricevuto la dose raccomandata di 150 mg due volte al giorno. È stato osservato un aumento dose-dipendente dei tumori delle cellule delle isole pancreatiche nei ratti maschi a esposizioni fino a 0,4 volte rispetto all'esposizione umana alla dose raccomandata; un risultato simile non è stato osservato nei ratti femmine a un margine di esposizione di 0,62 volte.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

In uno studio sullo sviluppo embrionofetale nel ratto sono stati osservati un aumento delle perdite post-impianto, malformazioni (assenza di vertebre caudali e in alcuni casi anche di vertebre sacrali), alterazioni scheletriche e riduzione del peso fetale. Malformazioni sono state osservate a iniziare da esposizioni superiori di 12 volte rispetto all'esposizione umana basata sull'AUC. Gli effetti sullo sviluppo embrionofetale non sono stati indagati in una seconda specie.

Degenerazione dei tubuli seminiferi nei testicoli è stata osservata in studi a dosi ripetute della durata di 2-13 settimane nel cane e nel ratto, ma non in studi di durata pari o superiore a 26 settimane. In uno studio di fertilità su ratti maschi sono state osservate riduzioni del peso dell'epididimo e dei testicoli ma nessun effetto avverso sui parametri di accoppiamento o di fertilità e nessuna degenerazione o riduzione della spermatogenesi. La fertilità delle femmine di ratto non ha subito alcuna variazione.

Fototossicità

La valutazione dei possibili effetti fototossici nella linea cellulare di fibroblasti murini embrionali BALB/c 3T3 non ha portato a conclusioni relative a idelalisib a causa della citotossicità verificatasi nel saggio *in vitro*. Il metabolita principale, GS-563117, può aumentare la fototossicità quando le cellule sono esposte simultaneamente a luce UVA. Vi è un rischio potenziale che idelalisib, attraverso il suo metabolita principale, GS-563117, possa causare fotosensibilità nei pazienti trattati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa (E463)
Croscarmellosa sodica
Sodio amido glicolato
Magnesio stearato

Rivestimento con film

Polivinil alcol (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titanio diossido (E171)
Talco (E553B)
Giallo tramonto FCF (E110)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE), chiuso con una chiusura in polipropilene a prova di bambino, contenente 60 compresse rivestite con film e materiale di riempimento in poliestere.

Ogni scatola contiene 1 flacone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/938/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 settembre 2014

Data del rinnovo più recente: 30 aprile 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zydelig 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di idelalisib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film rosa, di forma ovale, di dimensioni 10,0 mm per 6,8 mm, con impresso da un lato "GSI" e dall'altro il numero "150".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zydelig è indicato in associazione con rituximab per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (*chronic lymphocytic leukaemia*, CLL):

- che hanno ricevuto almeno una terapia precedente (vedere paragrafo 4.4), o
- come trattamento di prima linea in presenza di delezione 17p o mutazione *TP53* in pazienti non idonei ad altre terapie (vedere paragrafo 4.4).

Zydelig è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare (*follicular lymphoma*, FL) refrattario a due precedenti linee di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Zydelig deve essere effettuato da un medico esperto nell'uso delle terapie antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata è 150 mg di idelalisib due volte al giorno. Il trattamento deve essere continuato fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Se il paziente dimentica di prendere una dose di Zydelig e se ne accorge entro 6 ore da quando avrebbe dovuto assumerla, deve prendere la dose dimenticata appena possibile e riprendere il normale regime di assunzione. Se il paziente dimentica di prendere una dose e se ne accorge oltre le 6 ore da quando avrebbe dovuto assumerla, non deve prendere la dose dimenticata e deve tornare semplicemente al normale regime di assunzione.

Modifica della dose

Transaminasi epatiche alte

Il trattamento con Zydelig deve essere sospeso in caso di aumento di grado 3 o 4 delle aminotransferasi (alanina aminotransferasi [ALT]/aspartato aminotransferasi [AST] > 5x il limite normale superiore [*upper limit of normal*, ULN]). Quando i valori sono tornati a un grado pari o inferiore a 1 (ALT/AST ≤ 3 x ULN), il trattamento può essere ripreso alla dose di 100 mg due volte al giorno.

Nel caso in cui l'aumento delle transaminasi non si verifichi, la dose può essere aumentata di nuovo a 150 mg due volte al giorno a discrezione del medico.

Se l'aumento si ripete, il trattamento con Zydelig deve essere sospeso fino al ritorno dei valori a un grado pari o inferiore a 1, dopodiché il trattamento può essere ripreso alla dose di 100 mg due volte al giorno a discrezione del medico (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Diarrea/colite

Il trattamento con Zydelig deve essere sospeso in caso di diarrea/colite di grado 3 o 4. Quando la diarrea/colite è tornata a un grado pari o inferiore a 1, il trattamento può essere ripreso alla dose di 100 mg due volte al giorno. Nel caso in cui la diarrea/colite non si ripeta, la dose può essere aumentata di nuovo a 150 mg due volte al giorno a discrezione del medico (vedere paragrafo 4.8).

Polmonite

Il trattamento con Zydelig deve essere sospeso in caso di sospetta polmonite. Quando la polmonite si è risolta e se è appropriato ripetere il trattamento, si può prendere in considerazione la ripresa del trattamento alla dose di 100 mg due volte al giorno. Il trattamento con Zydelig deve essere interrotto definitivamente in caso di polmonite non infettiva sintomatica moderata o grave o polmonite in via di organizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Rash

Il trattamento con Zydelig deve essere sospeso in caso di rash di grado 3 o 4. Quando il rash è tornato a un grado pari o inferiore a 1, il trattamento può essere ripreso alla dose di 100 mg due volte al giorno. Nel caso in cui il rash non si ripeta, la dose può essere aumentata di nuovo a 150 mg due volte al giorno a discrezione del medico (vedere paragrafo 4.8).

Neutropenia

Il trattamento con Zydelig deve essere sospeso nel caso la conta assoluta dei neutrofili (*absolute neutrophil count*, ANC) risulti inferiore a 500 per mm^3 . L'ANC deve essere monitorata almeno una volta alla settimana finché non risulti ≥ 500 per mm^3 ; a questo punto il trattamento può essere ripreso alla dose di 100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).

ANC da 1.000 a < 1.500/ mm^3	ANC da 500 a < 1.000/ mm^3	ANC < 500/ mm^3
Proseguire la somministrazione di Zydelig.	Proseguire la somministrazione di Zydelig. Monitorare l'ANC almeno una volta alla settimana.	Interrompere la somministrazione di Zydelig. Monitorare l'ANC almeno una volta alla settimana finché l'ANC non risulti essere $\geq 500/\text{mm}^3$, quindi si può riprendere la somministrazione di Zydelig alla dose di 100 mg due volte al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento specifico della dose per i pazienti anziani (età ≥ 65 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose quando si inizia il trattamento con Zydelig in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, ma si raccomanda un'intensificazione del monitoraggio delle reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Non vi sono dati sufficienti per raccomandare una dose specifica per i pazienti con compromissione epatica severa. Si raccomanda quindi cautela quando si somministra Zydelig in questa popolazione; si raccomanda inoltre un'intensificazione del monitoraggio delle reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Zydelig nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Zydelig è per uso orale. I pazienti devono essere istruiti a deglutire la compressa intera. La compressa rivestita con film non deve essere masticata o frantumata. La compressa rivestita con film può essere assunta con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni gravi

Il trattamento con Zydelig non deve essere iniziato in pazienti con qualsiasi evidenza di infezioni sistemiche batteriche, micotiche o virali in corso.

Con idelalisib si sono verificate infezioni gravi e fatali, incluse infezioni opportunistiche come la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJP) e l'infezione da citomegalovirus (CMV). La profilassi per la PJP deve essere quindi somministrata a tutti i pazienti per tutta la durata del trattamento con idelalisib e per un periodo compreso tra 2 e 6 mesi dopo la fine del trattamento. La durata della profilassi successiva al trattamento deve basarsi sul giudizio clinico e può tenere conto dei fattori di rischio del paziente, quali un trattamento concomitante con corticosteroidi e una neutropenia prolungata (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per eventuali segni e sintomi respiratori per tutta la durata del trattamento. I pazienti devono essere informati della necessità di segnalare immediatamente nuovi sintomi respiratori.

Nei pazienti con sierologia positiva per CMV all'inizio del trattamento con idelalisib o con altre evidenze di precedente infezione da CMV, si raccomanda un accurato monitoraggio clinico e di laboratorio per l'infezione da CMV. I pazienti con viremia da CMV non associata a segni clinici di infezione da CMV devono essere monitorati con attenzione. Nei pazienti con evidenza di viremia da CMV e segni clinici di infezione da CMV deve essere valutata l'interruzione di idelalisib fino a che l'infezione non si sia risolta. Se i benefici di una ripresa di idelalisib sono considerati superiori ai rischi, deve essere presa in considerazione una terapia preventiva anti-CMV.

Sono stati riportati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML) in seguito all'impiego di idelalisib nel contesto di terapie immunosoppressive precedenti o concomitanti associate con la PML. I medici devono considerare la PML nella diagnosi differenziale dei pazienti che presentano l'insorgenza o il peggioramento di segni o sintomi neurologici, cognitivi o comportamentali. In caso di sospetta PML, occorre svolgere le opportune valutazioni diagnostiche, sospendendo il trattamento finché non si esclude la PML. In presenza di dubbi, consultare un neurologo e considerare misure diagnostiche opportune per la PML,

quali un esame RM preferibilmente con mezzo di contrasto, l'esame del liquido cerebrospinale per valutare la presenza di DNA del virus JC e la ripetizione delle valutazioni neurologiche.

Neutropenia

In pazienti trattati con idelalisib si è verificata neutropenia di grado 3 o 4 associata al trattamento, inclusa neutropenia febbrile. La conta ematica deve essere monitorata in tutti i pazienti almeno ogni 2 settimane per i primi 6 mesi di trattamento con idelalisib e almeno ogni settimana nei pazienti con ANC inferiore a 1.000 per mm³ (vedere paragrafo 4.2).

Epatotossicità

In studi clinici con idelalisib è stato osservato un aumento di grado 3 e 4 (> 5 x ULN) dell'ALT e dell'AST. Sono stati segnalati casi di danno epatocellulare, inclusa insufficienza epatica. Aumenti delle transaminasi epatiche sono stati generalmente osservati nelle prime 12 settimane di trattamento ed erano reversibili dopo interruzione della somministrazione (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti che hanno ripreso il trattamento con idelalisib a una dose inferiore, il 26% ha presentato nuovamente un aumento di ALT/AST. Il trattamento con Zydelig deve essere interrotto in caso di aumento di ALT/AST di grado 3 o 4 e la funzione epatica deve essere monitorata. Il trattamento può essere ripreso con una dose inferiore una volta che i valori sono tornati a un grado pari o inferiore a 1 (ALT/AST ≤3 x ULN).

ALT, AST e bilirubina totale devono essere monitorate in tutti i pazienti ogni 2 settimane per i primi 3 mesi di trattamento, in seguito come clinicamente indicato. Se si osservano aumenti dell'ALT e/o dell'AST di grado pari o superiore a 2, i valori di ALT, AST e bilirubina totale dei pazienti devono essere monitorati settimanalmente finché non sono tornati a un grado pari o inferiore a 1.

Diarrea/colite

Casi di colite severa correlati al farmaco si sono verificati relativamente tardi (mesi) dopo l'inizio della terapia, talvolta caratterizzati da rapido peggioramento, ma si sono risolti in alcune settimane con l'interruzione della somministrazione e un trattamento sintomatico aggiuntivo (ad es. farmaci antinfiammatori come budesonide per via enterale).

L'esperienza relativa al trattamento di pazienti con precedenti di malattia intestinale infiammatoria è molto limitata.

Polmonite e polmonite in via di organizzazione

Casi di polmonite e di polmonite in via di organizzazione (alcuni dei quali con esiti fatali) sono stati segnalati con idelalisib. Nei pazienti che presentano gravi eventi polmonari, il trattamento con idelalisib deve essere sospeso e il paziente deve essere valutato ai fini di un'etiologia esplicativa. Se viene diagnosticata una polmonite non infettiva sintomatica moderata o grave o una polmonite in via di organizzazione, deve essere avviato il trattamento appropriato e idelalisib deve essere sospeso definitivamente.

Reazioni cutanee severe

Sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS), necrolisi epidermica tossica (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) si sono verificate con idelalisib. Casi di SJS e TEN con esito fatale sono stati segnalati in caso di somministrazione concomitante di idelalisib con altri medicinali associati a queste sindromi. Se si sospetta una SJS, una TEN o una DRESS, il trattamento con idelalisib deve essere sospeso e il paziente deve essere valutato e trattato di conseguenza. Se la diagnosi di SJS, TEN o DRESS è confermata, idelalisib deve essere interrotto definitivamente.

Induttori del CYP3A

L'esposizione a idelalisib può essere ridotta quando il medicinale è co-somministrato con induttori del CYP3A come rifampicina, fenitoina, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) o carbamazepina. Poiché una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di idelalisib può determinare una riduzione dell'efficacia, la co-somministrazione di Zydelig e di induttori moderati o potenti del CYP3A deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Substrati del CYP3A

Il metabolita principale di idelalisib, GS-563117, è un inibitore potente del CYP3A4. Idelalisib può quindi interagire con medicinali metabolizzati dal CYP3A, determinando un aumento della concentrazione sierica del medicinale co-somministrato (vedere paragrafo 4.5). Quando idelalisib è co-somministrato con altri medicinali, si deve consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto degli altri medicinali per le raccomandazioni relative alla co-somministrazione con inibitori del CYP3A4. Il trattamento concomitante con idelalisib e substrati del CYP3A associati a reazioni avverse gravi e/o potenzialmente fatali (ad es. alfuzosina, amiodarone, cisapride, pimoziide, chinidina, ergotamina, diidroergotamina, quetiapina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam) deve essere evitato e, se possibile, deve essere usato un medicinale alternativo meno sensibile all'inibizione del CYP3A4.

Compromissione epatica

Si raccomanda un'intensificazione del monitoraggio delle reazioni avverse nei pazienti con compromissione epatica in quanto in questa popolazione è previsto un aumento dell'esposizione, specialmente nei pazienti con compromissione epatica severa. Negli studi clinici su idelalisib non sono stati inclusi pazienti con compromissione epatica severa. Si raccomanda cautela quando si somministra Zydelig in questa popolazione.

Epatite cronica

Idelalisib non è stato studiato in pazienti con epatite cronica attiva, inclusa l'epatite virale. Si deve esercitare cautela quando si somministra Zydelig in pazienti con epatite attiva.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante l'assunzione di idelalisib e per 1 mese dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.6). Le donne che usano contraccettivi ormonali devono aggiungere un metodo di barriera come seconda misura contraccettiva, in quanto non è attualmente noto se idelalisib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Idelalisib è metabolizzato principalmente attraverso l'aldeide ossidasi e in misura minore attraverso il CYP3A e la glucuronidazione (UGT1A4). Il suo metabolita principale, GS-563117, non è farmacologicamente attivo. Idelalisib e GS-563117 sono substrati della P-gp e della BCRP.

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di idelalisib

Induttori del CYP3A

Uno studio clinico d'interazione tra farmaci ha riscontrato che la co-somministrazione di una dose singola di 150 mg di idelalisib e rifampicina (un potente induttore del CYP3A) ha determinato una riduzione del 75% circa dell' AUC_{inf} di idelalisib. La co-somministrazione di Zydelig e induttori moderati o potenti del CYP3A come rifampicina, fenitoina, erba di San Giovanni o carbamazepina deve essere evitata, in quanto può determinare una riduzione dell'efficacia di Zydelig (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori del CYP3A/della P-gp

Uno studio clinico d'interazione tra farmaci ha riscontrato che la co-somministrazione di una dose singola di 400 mg di idelalisib e 400 mg una volta al giorno di ketoconazolo (un inibitore potente del CYP3A, della P-gp e della BCRP) ha determinato un aumento del 26% della C_{max} e un aumento del 79% dell' AUC_{inf} di idelalisib. Non è ritenuto necessario un aggiustamento della dose iniziale di idelalisib quando esso è somministrato insieme a inibitori del CYP3A/della P-gp, ma è raccomandata un'intensificazione del monitoraggio delle reazioni avverse.

Effetto di idelalisib sulla farmacocinetica di altri medicinali

Substrati del CYP3A

Il metabolita principale di idelalisib, GS-563117, è un inibitore potente del CYP3A. Uno studio clinico d'interazione tra farmaci ha riscontrato che la co-somministrazione di idelalisib e midazolam (un substrato sensibile del CYP3A) ha determinato un aumento del 140% circa della C_{max} e un aumento del 440% circa dell' AUC_{inf} di midazolam a causa dell'inibizione del CYP3A esercitata da GS-563117. La co-somministrazione di idelalisib e substrati del CYP3A può aumentare l'esposizione sistemica a tali substrati e aumentare o prolungare la loro attività terapeutica e le loro reazioni avverse. *In vitro*, l'inibizione del CYP3A4 è risultata irreversibile, per cui il ritorno alla normale attività enzimatica può verificarsi diversi giorni dopo la sospensione della somministrazione di idelalisib.

Le possibili interazioni tra idelalisib e i medicinali co-somministrati che sono substrati del CYP3A sono elencate nella Tabella 1 (l'aumento è indicato da "↑"). Questo elenco non è esaustivo e deve essere utilizzato solo come guida. In generale, si deve consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto dell'altro medicinale per le raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione con inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 1: Interazioni tra idelalisib e altri medicinali substrati del CYP3A

Medicinale	Effetto previsto di idelalisib sui livelli del farmaco	Raccomandazione clinica in caso di co-somministrazione con idelalisib
ANTAGONISTI DEI RECETTORI ALFA 1-ADRENERGICI		
Alfuzosina	↑ concentrazioni sieriche	Idelalisib non deve essere co-somministrato con alfuzosina.
ANALGESICI		
Fentanil, alfentanil, metadone, buprenorfina/naloxone	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda un attento monitoraggio della reazioni avverse (ad es. depressione respiratoria, sedazione).
ANTIARITMICI		
Amiodarone, chinidina	↑ concentrazioni sieriche	Idelalisib non deve essere co-somministrato con amiodarone o chinidina.
Bepiridil, disopiramide, lidocaina	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio clinico.
ANTINEOPLASTICI		
Inibitori della tirosina chinasi come dasatinib e nilotinib, oltre a vincristina e vinblastina	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda un attento monitoraggio della tollerabilità di questi medicinali antineoplastici.
ANTICOAGULANTI		
Warfarin	↑ concentrazioni sieriche	In caso di co-somministrazione e in seguito alla sospensione del trattamento con idelalisib si raccomanda di monitorare il rapporto internazionale normalizzato (INR).
ANTICONVULSIVANTI		
Carbamazepina	↑ concentrazioni sieriche	I livelli dei medicinali anticonvulsivanti devono essere monitorati.

Medicinale	Effetto previsto di idelalisib sui livelli del farmaco	Raccomandazione clinica in caso di co-somministrazione con idelalisib
ANTIDEPRESSIVI		
Trazodone	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomandano un attento aumento graduale della dose dell'antidepressivo e un attento monitoraggio della risposta a esso.
ANTI-GOTTA		
Colchicina	↑ concentrazioni sieriche	Può essere necessaria una riduzione della dose di colchicina. Idelalisib non deve essere co-somministrato con colchicina in pazienti con compromissione epatica o renale.
ANTIPERTENSIVI		
Amlodipina, diltiazem, felodipina, nifedipina, nicardipina	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio clinico dell'effetto terapeutico e delle reazioni avverse.
ANTI-INFETTIVI		
Antimicotici		
Ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio clinico.
Antimicobatterici		
Rifabutina	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda un aumentato monitoraggio delle reazioni avverse associate alla rifabutina, incluse neutropenia e uveite.
Inibitori della proteasi HCV		
Boceprevir, telaprevir	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio clinico.
Antibiotici macrolidi		
Clarithromicina, telitromicina	↑ concentrazioni sieriche	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di claritromicina nei pazienti con funzione renale normale o compromissione renale lieve (clearance della creatinina [CrCl] 60-90 mL/min). Si raccomanda il monitoraggio clinico nei pazienti con CrCl < 90 mL/min. Nei pazienti con CrCl < 60 mL/min devono essere considerati antibiotici alternativi. Per la telitromicina si raccomanda il monitoraggio clinico.
ANTIPSICOTICI/NEUROLETTICI		
Quetiapina, pimozide	↑ concentrazioni sieriche	Idelalisib non deve essere co-somministrato con quetiapina o pimozide. Possono essere presi in considerazione medicinali alternativi, come olanzapina.
ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ENDOTELINA		
Bosentan	↑ concentrazioni sieriche	Si deve prestare attenzione e monitorare attentamente i pazienti per un'eventuale tossicità correlata a bosentan.

Medicinale	Effetto previsto di idelalisib sui livelli del farmaco	Raccomandazione clinica in caso di co-somministrazione con idelalisib
ALCALOIDI DELL'ERGOT		
Ergotamina, diidroergotamina	↑ concentrazioni sieriche	Idelalisib non deve essere co-somministrato con ergotamina o diidroergotamina.
REGOLATORI DELLA MOTILITÀ GASTROINTESTINALE		
Cisapride	↑ concentrazioni sieriche	Idelalisib non deve essere co-somministrato con cisapride.
GLUCOCORTICOIDI		
Corticosteroidi inalati/nasali: Budesonide, fluticasone	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio clinico.
Budesonide orale	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio clinico per un eventuale aumento dei segni/sintomi di effetti del corticosteroide.
INIBITORI DELLA HMG CO-A REDUTTASI		
Lovastatina, simvastatina	↑ concentrazioni sieriche	Idelalisib non deve essere co-somministrato con lovastatina o simvastatina.
Atorvastatina	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio clinico e si può considerare una riduzione della dose iniziale di atorvastatina. In alternativa, si può considerare il passaggio a pravastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
IMMUNOSOPPRESSIVI		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio terapeutico.
BETA AGONISTI INALATI		
Salmeterolo	↑ concentrazioni sieriche	La somministrazione concomitante di salmeterolo e idelalisib non è raccomandata. L'associazione può causare un aumentato rischio di eventi avversi cardiovascolari associati al salmeterolo, inclusi prolungamento dell'intervallo QT, palpitazioni e tachicardia sinusale.

Medicinale	Effetto previsto di idelalisib sui livelli del farmaco	Raccomandazione clinica in caso di co-somministrazione con idelalisib
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI		
Sildenafil	↑ concentrazioni sieriche	Per l'ipertensione arteriosa polmonare: Idelalisib non deve essere co-somministrato con sildenafil.
Tadalafil	↑ concentrazioni sieriche	Prestare attenzione, considerando una possibile riduzione della dose in caso di co-somministrazione di tadalafil e idelalisib. Per la disfunzione erettile:
Sildenafil, tadalafil	↑ concentrazioni sieriche	Occorre prestare particolare attenzione e una riduzione della dose può essere presa in considerazione quando si prescrive sildenafil o tadalafil con idelalisib, aumentando il monitoraggio degli eventi avversi.
SEDATIVI/IPNOTICI		
Midazolam (orale), triazolam	↑ concentrazioni sieriche	Idelalisib non deve essere co-somministrato con midazolam (orale) o triazolam.
Buspirone, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ concentrazioni sieriche	Si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni di sedativi/ipnotici e una riduzione della dose può essere presa in considerazione.

Substrati del CYP2C8

In vitro, idelalisib ha sia inibito che indotto il CYP2C8, ma non è noto se ciò si traduca in un effetto *in vivo* sui substrati del CYP2C8. Si consiglia di prestare attenzione se Zydelig è usato insieme a medicinali che presentano bassi indici terapeutici e che sono substrati del CYP2C8 (paclitaxel).

Substrati di enzimi inducibili (ad es. CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 e UGT)

In vitro, idelalisib ha indotto diversi enzimi e non può essere escluso il rischio di riduzione dell'esposizione, e quindi di riduzione dell'efficacia, per i substrati di enzimi inducibili come CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 e UGT. Si consiglia di prestare attenzione se Zydelig è usato insieme a medicinali che presentano bassi indici terapeutici e che sono substrati di tali enzimi (warfarin, fenitoina, S-mefenitoina).

Substrati di BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e P-gp

La co-somministrazione di dosi multiple di idelalisib 150 mg due volte al giorno a soggetti sani ha determinato esposizioni comparabili per rosuvastatina (AUC IC 90%: 87; 121) e digossina (AUC IC 90%: 98; 111), il che suggerisce che idelalisib non esercita alcuna inibizione clinicamente rilevante su BCRP, OATP1B1/1B3 o P-gp sistemica. Non può essere escluso il rischio di inibizione della P-gp nel tratto gastrointestinale, che può determinare un aumento dell'esposizione dei substrati sensibili alla P-gp intestinale, come dabigatran etexilato.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / contraccezione

Sulla base dei dati sugli animali, idelalisib può causare danni al feto. Le donne devono evitare una gravidanza durante l'assunzione di Zydelig e per 1 mese dopo il termine del trattamento. Le donne in età fertile, quindi, devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante l'assunzione di Zydelig e per 1 mese dopo l'interruzione del trattamento. Non è attualmente noto se idelalisib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, per cui le donne che usano contraccettivi ormonali devono aggiungere un metodo di barriera come seconda misura contraccettiva.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di idelalisib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Zydelig non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se idelalisib e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Zydelig.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di idelalisib sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali indicano un possibile effetto nocivo di idelalisib sulla fertilità e sullo sviluppo fetale (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zydelig non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione delle reazioni avverse si basa su due studi di fase III (studio 312-0116 e studio 312-0119) e su sei studi di fase I e II. Lo studio 312-0116 è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, nel quale 110 soggetti affetti da CLL precedentemente trattati hanno ricevuto idelalisib + rituximab. Inoltre, 86 soggetti di questo studio che sono stati randomizzati a ricevere placebo + rituximab sono passati a ricevere idelalisib in monoterapia in uno studio di estensione (studio 312-0117). Lo studio 312-0119 è stato uno studio randomizzato, controllato, in aperto, nel quale 173 soggetti affetti da LLC precedentemente trattati hanno ricevuto idelalisib + ofatumumab. Gli studi di fase I e II hanno valutato la sicurezza di idelalisib su un totale di 536 soggetti affetti da neoplasie ematologiche, inclusi 400 soggetti che avevano ricevuto idelalisib (a qualsiasi dose) in monoterapia e 136 soggetti che avevano ricevuto idelalisib in associazione con un anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab o ofatumumab).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco segnalate con idelalisib in monoterapia o in associazione con anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab o ofatumumab) sono riportate nella Tabella 2. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite nel modo seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse al farmaco segnalate in studi clinici su soggetti affetti da neoplasie ematologiche che ricevevano idelalisib e post-marketing

Reazione	Di qualsiasi grado	Di grado ≥ 3
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		
Infezioni (inclusa la polmonite da <i>Pneumocystis jirovecii</i> e l'infezione da CMV)*	Molto comune	Molto comune
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		
Neutropenia	Molto comune	Molto comune
Linfocitosi**	Molto comune	Molto comune
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		
Polmonite	Comune	Comune
Polmonite in via di organizzazione****	Non comune	Non comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Diarrea/colite	Molto comune	Molto comune
<i>Patologie epatobiliari</i>		
Aumento delle transaminasi	Molto comune	Molto comune
Danno epatocellulare	Comune	Comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		
Rash***	Molto comune	Comune
Sindrome di Stevens-Johnson/necrosi epidermica tossica****	Raro	Raro
Reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)****	Non nota	Non nota
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Piressia	Molto comune	Comune
<i>Esami diagnostici</i>		
Aumento dei trigliceridi	Molto comune	Comune

* Comprende le infezioni opportunistiche ed infezioni batteriche e virali quali polmonite, bronchite e sepsi.

** La linfocitosi indotta da idelalisib non deve essere considerata una malattia progressiva in assenza di altri riscontri clinici (vedere paragrafo 5.1).

*** Include i termini preferiti: dermatite esfoliativa generalizzata, eruzione da farmaci, rash, rash eritematoso, rash generalizzato, rash maculare, rash maculo-papulare, rash papulare, rash pruriginoso, rash pustoloso, rash vescicolare, papula, placca cutanea e rash esfoliativo.

**** Osservata nei dati post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni (vedere paragrafo 4.4)

In confronto ai bracci di controllo degli studi clinici su idelalisib, nei bracci trattati con idelalisib è stata osservata globalmente una frequenza più alta di infezioni, incluse infezioni di grado 3 e 4. Le infezioni osservate con maggiore frequenza sono state quelle a carico dell'apparato respiratorio e gli eventi settici. In molti casi, l'agente patogeno non è stato identificato; tuttavia, tra quelli identificati sono stati rilevati sia agenti patogeni convenzionali, sia agenti patogeni opportunistici, tra cui PJP e CMV. Quasi tutte le infezioni da PJP, compresi i casi fatali, si sono verificate in assenza di profilassi anti-PJP. Sono stati osservati casi di PJP dopo il termine del trattamento con idelalisib.

Rash

Il rash è stato generalmente da lieve a moderato e ha determinato la sospensione del trattamento nel 2,1% dei soggetti. Negli studi 312-0116/0117 e 312-0119, si è verificato rash (segnalato come dermatite esfoliativa generalizzata, eruzione da farmaci, rash, rash eritematoso, rash generalizzato, rash maculare, rash maculo-papulare, rash papulare, rash pruriginoso, rash pustoloso, rash vescicolare, papula e placca cutanea) nel 31,1% dei soggetti che hanno ricevuto idelalisib + un anticorpo

monoclonale anti-CD20 (rituximab o ofatumumab) e nell'8,2% dei soggetti che hanno ricevuto solo un anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab o ofatumumab). Di questi, il 5,7% di quelli che avevano ricevuto idelalisib + un anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab o ofatumumab) e l'1,5% dei soggetti che avevano ricevuto solo un anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab o ofatumumab) hanno presentato un rash di grado 3 e nessun soggetto ha presentato una reazione avversa di grado 4. Il rash si è generalmente risolto con il trattamento (ad es. steroidi topici e/o orali, difenidramina) e con l'interruzione della somministrazione nei casi severi (vedere paragrafo 5.3, Fototossicità).

Reazioni cutanee severe (vedere paragrafo 4.4)

Si sono manifestati casi di SJS, TEN e DRESS in caso di somministrazione concomitante di idelalisib con altri medicinali associati a queste sindromi (bendamustina, rituximab, allopurinolo, amoxicillina e sulfametozolo/trimetoprim). SJS e TEN si sono manifestate entro un mese dalla somministrazione dell'associazione di medicinali e alcuni casi hanno avuto esito fatale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per evidenze di tossicità (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento del sovradosaggio di Zydelig consiste in misure generali di supporto che includono il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: **L01EM01**

Meccanismo d'azione

Idelalisib inibisce la fosfatidilinositolo 3-chinasi p110 δ (PI3K δ), che è iperattiva nelle neoplasie delle cellule B ed è fondamentale per molte vie di segnalazione che guidano la proliferazione, la sopravvivenza, la migrazione e la ritenzione delle cellule neoplastiche nei tessuti linfatici e nel midollo osseo. Idelalisib è un inibitore selettivo del legame dell'adenosina-5'-trifosfato (ATP) al dominio catalitico di PI3K δ , inibendo così la fosforilazione del fosfatidilinositolo, un messaggero lipidico secondario chiave, e prevenendo la fosforilazione di Akt (proteina chinasi B).

Idelalisib induce l'apoptosi e inibisce la proliferazione in linee cellulari derivate da cellule B neoplastiche e in cellule tumorali primarie. Attraverso l'inibizione della trasmissione dei segnali dovuta ai recettori delle chemochine CXCR4 e CXCR5 e indotta rispettivamente dalle chemochine CXCL12 e CXCL13, idelalisib inibisce la migrazione e la ritenzione delle cellule B neoplastiche nel microambiente del tumore, che include i tessuti linfatici e il midollo osseo.

Da studi clinici non sono emerse le ragioni meccanicistiche per lo sviluppo di resistenza al trattamento con idelalisib. Non sono pianificate ulteriori indagini su questo argomento negli studi clinici in corso su neoplasie delle cellule B.

Effetti farmacodinamici

Effetti elettrocardiografici

L'effetto di idelalisib (150 mg e 400 mg) sull'intervallo QT/QTc è stato valutato in uno studio crossover controllato verso placebo e con controllo positivo (moxifloxacina 400 mg) condotto su 40 soggetti sani. A una dose 2,7 volte superiore alla dose massima raccomandata, idelalisib non ha allungato l'intervallo QT/QTc (cioè < 10 ms).

Linfocitosi

Dopo l'inizio del trattamento con idelalisib, è stato osservato un aumento temporaneo della conta linfocitaria (aumento $\geq 50\%$ rispetto al basale e superiore alla conta linfocitaria assoluta di 5.000/mcL). Ciò si verifica nei due terzi circa dei pazienti con CLL trattati con idelalisib in monoterapia e in un quarto dei pazienti con CLL trattati con idelalisib in associazione. L'esordio della linfocitosi isolata solitamente avviene nelle prime 2 settimane di terapia con idelalisib ed è spesso associato a riduzione della linfadenopatia. La linfocitosi osservata è un effetto farmacodinamico e non deve essere considerata una malattia progressiva in assenza di altri riscontri clinici.

Efficacia clinica nella leucemia linfatica cronica

Idelalisib in associazione a rituximab

Lo studio 312-0116 è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, di fase III su 220 soggetti affetti da CLL precedentemente trattata che necessitavano di trattamento ma non erano ritenuti adatti alla chemioterapia con agenti citotossici. I soggetti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 8 cicli di rituximab (primo ciclo con 375 mg/m² di superficie corporea [*body surface area*, BSA], cicli successivi con 500 mg/m² di BSA) in associazione a un placebo orale assunto due volte al giorno o a idelalisib 150 mg assunto due volte al giorno fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

L'età mediana era 71 anni (intervallo: 47-92) con il 78,2% dei soggetti al di sopra dei 65 anni; il 65,5% era di sesso maschile e il 90,0% era di etnia bianca; il 64,1% presentava uno stadio III o IV di Rai e il 55,9% presentava uno stadio C di Binet. La maggior parte dei soggetti aveva fattori prognostici citogenetici avversi: il 43,2% aveva una delezione cromosomica 17p e/o una mutazione della proteina tumorale 53 (*tumour protein 53*, TP53) e l'83,6% aveva geni non mutati codificanti per la regione variabile delle catene pesanti delle immunoglobuline (*immunoglobulin heavy chain variable region*, IGHV). Il tempo mediano dalla diagnosi di CLL alla randomizzazione era di 8,5 anni. I soggetti avevano un indice CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) mediano pari a 8. Il numero mediano di terapie precedenti era 3,0. Quasi tutti (95,9%) i soggetti avevano ricevuto in precedenza anticorpi monoclonali anti-CD20. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS). I risultati di efficacia sono riassunti nelle Tabelle 3 e 4. La curva di Kaplan-Meier per la PFS è riportata nella Figura 1

Il trattamento con idelalisib + rituximab ha determinato, rispetto a rituximab + placebo, miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente importanti del benessere fisico, benessere sociale, benessere funzionale e delle sottoscale specifiche per la leucemia dei test FACT-LEU (*Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*) e miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente importanti di ansia, depressione e attività usuali misurati tramite il test EQ-5D (*EuroQoL Five-Dimensions*).

Tabella 3: Risultati di efficacia dello studio 312-0116

	Idelalisib + R N = 110	Placebo + R N = 110
PFS Mediana (mesi) (IC 95%)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,15 (0,09; 0,24)	
Valore p	< 0,0001	
ORR* n (%) (IC 95%)	92 (83,6%) (75,4; 90,0)	17 (15,5%) (9,3; 23,6)
Rapporto crociato (Odds ratio) (IC 95%)	27,76 (13,40; 57,49)	
Valore p	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (IC 95%)	102/106 (96,2%) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7%) (2,7; 13,4)
Rapporto crociato (Odds ratio) (IC 95%)	225,83 (65,56; 777,94)	
Valore p	< 0,0001	
OS[^] Mediana (mesi) (IC 95%)	NR (NR; NR)	20,8 (14,8; NR)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,34 (0,19; 0,60)	
Valore p	0,0001	

IC: intervallo di confidenza; R: rituximab; n: numero di soggetti *responder*; N: numero di soggetti per gruppo; NR: non raggiunto. Le analisi della PFS, del tasso di risposta globale (*overall response rate*, ORR) e del tasso di risposta linfonodale (*lymph node response rate*, LNR) erano basate sulla valutazione da parte di un comitato di revisione indipendente (*independent review committee*, IRC).

* ORR definito come percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta completa (*complete response*, CR) o una risposta parziale (*partial response*, PR) in base ai criteri di risposta 2013 del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e di Cheson (2012).

** LNR definito come percentuale dei soggetti che hanno raggiunto una riduzione $\geq 50\%$ della somma dei prodotti dei diametri perpendicolari massimi delle lesioni indice. Sono stati inclusi nell'analisi solo i soggetti che avevano sia dati basali che ≥ 1 dato valutabile post-basale.

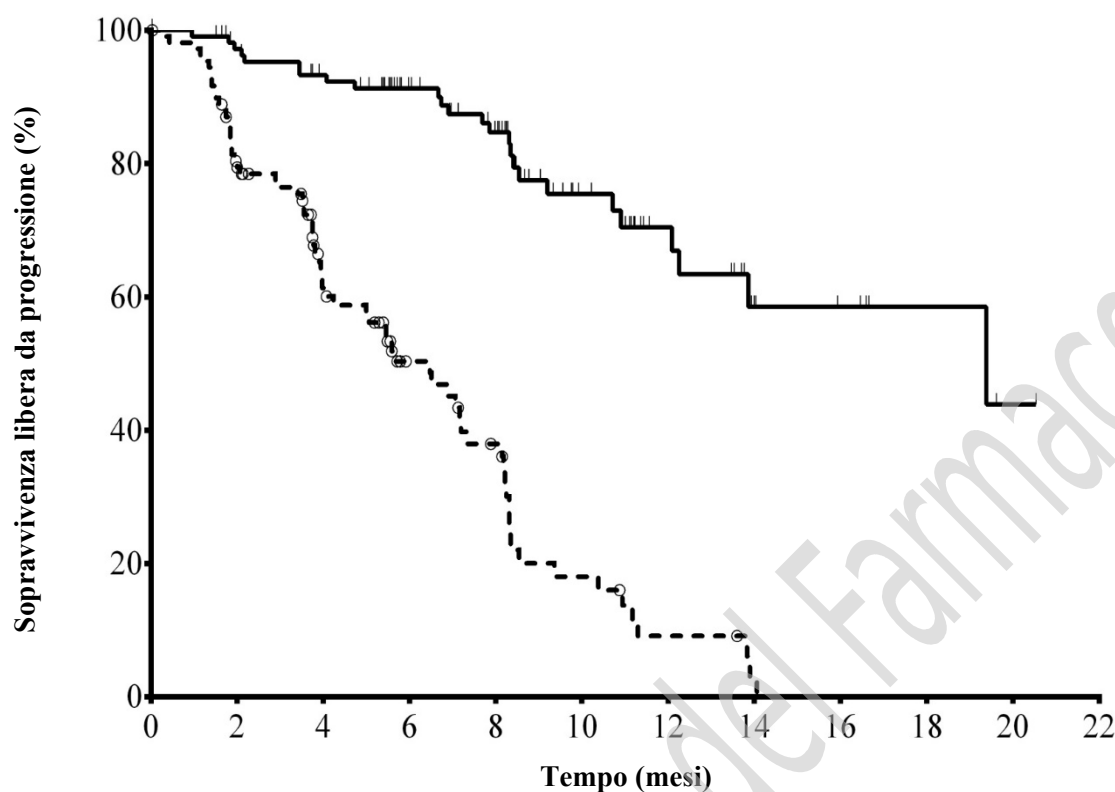
[^] L'analisi della sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) ha incluso i dati di soggetti che avevano ricevuto placebo + R nello studio 312-0116 e che successivamente avevano ricevuto idelalisib in uno studio di estensione, sulla base di un'analisi *intent-to-treat*.

Tabella 4: Riassunto della PFS e dei tassi di risposta in sottogruppi prespecificati dello studio 312-0116

	Idelalisib + R N = 46	Placebo + R N = 49
Delezione 17p/mutazione TP53		
PFS mediana (mesi) (IC 95%)	NR (12,3; NR)	4,0 (3,7; 5,7)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (IC 95%)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
IGHV non mutato	N = 91	N = 93
PFS mediana (mesi) (IC 95%)	19,4 (13,9; NR)	5,6 (4,0; 7,2)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (IC 95%)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1% (8,5; 24,0)
Età ≥ 65 anni	N = 89	N = 83
PFS mediana (mesi) (IC 95%)	19,4 (12,3; NR)	5,7 (4,0; 7,3)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (IC 95%)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

IC: intervallo di confidenza; R: rituximab; N: numero di soggetti per gruppo; NR: non raggiunto

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della PFS dallo studio 312-0116 (popolazione *intent-to-treat*)



N a rischio (eventi)

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)

Linea continua: idelalisib + R (N = 110), linea tratteggiata: placebo + R (N = 110)

R: rituximab; N: numero di soggetti per gruppo

L'analisi della PFS è stata basata sulla valutazione da parte di un IRC. Per i soggetti nel gruppo placebo + R, il riassunto ha incluso i dati fino alla prima assunzione di idelalisib in uno studio di estensione.

Lo studio 101-08/99 ha arruolato 64 soggetti affetti da CLL precedentemente non trattata, inclusi 5 soggetti affetti da linfoma linfocitico a piccole cellule (*small lymphocytic lymphoma*, SLL). I soggetti hanno ricevuto idelalisib 150 mg due volte al giorno e rituximab 375 mg/m² di BSA una volta alla settimana per 8 dosi. L'ORR era del 96,9%, con 12 CR (18,8%) e 50 PR (78,1%), incluse 3 CR e 6 PR in soggetti con una delezione 17p e/o una mutazione *TP53* e 2 CR e 34 PR in soggetti con *IGHV* non mutato. La durata della risposta (*duration of response*, DOR) mediana non è stata raggiunta.

Idelalisib in associazione a ofatumumab

Lo studio 312-0119 è stato uno studio di fase III, randomizzato, in aperto, multicentrico, a gruppi paralleli, condotto su 261 soggetti affetti da LLC precedentemente trattata, che presentavano linfadenopatia misurabile, che necessitavano di trattamento e che presentavano progressione della LLC < 24 mesi dal completamento dell'ultima terapia precedente. I soggetti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere idelalisib 150 mg due volte al giorno e 12 infusioni di ofatumumab per 24 settimane oppure solo 12 infusioni di ofatumumab per 24 settimane. La prima infusione di ofatumumab è stata effettuata a una dose di 300 mg e continuata a una dose di 1.000 mg nel gruppo idelalisib + ofatumumab oppure a una dose di 2.000 mg nel gruppo del solo ofatumumab, settimanalmente per 7 dosi e successivamente ogni 4 settimane per 4 dosi. Idelalisib è stato assunto fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

L'età mediana era 68 anni (intervallo: 61-74) con il 64,0% dei soggetti al di sopra dei 65 anni; il 71,3% era di sesso maschile e l'84,3% era di etnia bianca; il 63,6% presentava uno stadio III o IV di Rai e il 58,2% presentava uno stadio C di Binet. La maggior parte dei soggetti aveva fattori

prognostici citogenetici avversi: il 39,5% aveva una delezione cromosomica 17p e/o una mutazione *TP53* e il 78,5% aveva geni non mutati codificanti per l'*IGHV*. Il tempo mediano dalla diagnosi era di 7,7 anni. I soggetti avevano un indice CIRS mediano pari a 4. Il numero mediano di terapie precedenti era 3,0. L'endpoint primario era la PFS. I risultati di efficacia sono riassunti nelle Tabelle 5 e 6. La curva di Kaplan-Meier per la PFS è riportata nella Figura 2.

Tabella 5: Risultati di efficacia dello studio 312-0119

	Idelalisib + O N = 174	Ofatumumab N = 87
PFS Mediana (mesi) (IC 95%)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,27 (0,19; 0,39)	
Valore p	< 0,0001	
ORR* n (%) (IC 95%)	131 (75,3%) (68,2; 81,5)	16 (18,4%) (10,9; 28,1)
Rapporto crociato (Odds ratio) (IC 95%)	15,94 (7,8; 32,58)	
Valore p	< 0,0001	
LNR** n/N (%) (IC 95%)	153/164 (93,3%) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4; 12,2)
Rapporto crociato (Odds ratio) (IC 95%)	486,96 (97,91; 2.424,85)	
Valore p	< 0,0001	
OS Mediana (mesi) (IC 95%)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,9; NR)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,74 (0,44; 1,25)	
Valore p	0,27	

IC: intervallo di confidenza; O: ofatumumab; n: numero di soggetti *responder*; N: numero di soggetti per gruppo; NR: non raggiunto. Le analisi della PFS, del tasso di risposta globale (*overall response rate*, ORR) e del tasso di risposta linfonodale (*lymph node response rate*, LNR) erano basate sulla valutazione da parte di un comitato di revisione indipendente (*independent review committee*, IRC).

* ORR definito come percentuale di soggetti che hanno raggiunto una risposta completa (*complete response*, CR) o una risposta parziale (*partial response*, PR) e che hanno mantenuto la risposta per almeno 8 settimane.

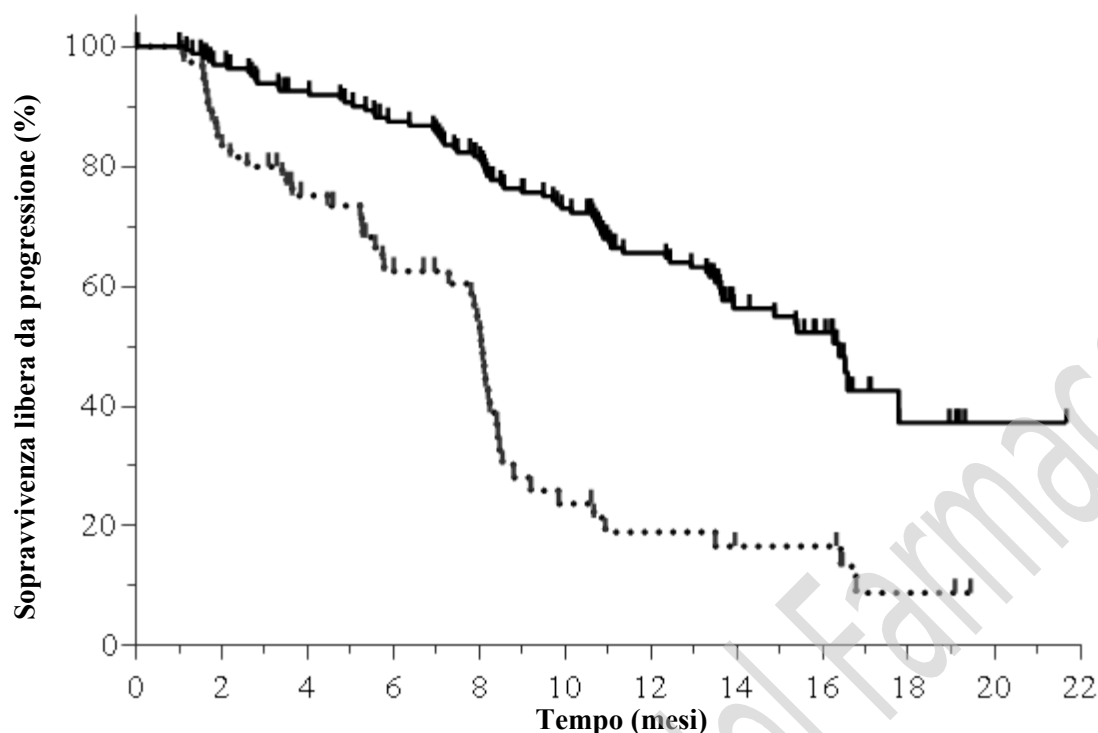
** LNR definito come percentuale dei soggetti che hanno raggiunto una riduzione $\geq 50\%$ della somma dei prodotti dei diametri perpendicolari massimi delle lesioni indice. Sono stati inclusi nell'analisi solo i soggetti che avevano sia dati basali che ≥ 1 dato valutabile post-basale.

Tabella 6: Riassunto della PFS e dei tassi di risposta in sottogruppi prespecificati dello studio 312-0119

	Idelalisib + O N = 70	Ofatumumab N = 33
Delezione 17p/mutazione <i>TP53</i>		
PFS mediana (mesi) (IC 95%)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (IC 95%)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
<i>IGHV</i> non mutato	N = 137	N = 68
PFS mediana (mesi) (IC 95%)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (IC 95%)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
Età ≥ 65 anni	N = 107	N = 60
PFS mediana (mesi) (IC 95%)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (IC 95%)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

IC: intervallo di confidenza; O: ofatumumab; N: numero di soggetti per gruppo

Figura 2: Curva di Kaplan-Meier della PFS dallo studio 312-0119 (popolazione *intent-to-treat*)



N a rischio (eventi)

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)

Linea continua: idelalisib + O (N = 174), linea tratteggiata: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: numero di soggetti per gruppo

Efficacia clinica nel linfoma follicolare

La sicurezza e l'efficacia di idelalisib sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, a braccio singolo (studio 101-09) condotto su 125 soggetti affetti da linfoma non Hodgkin a cellule B indolente (LNHi, inclusi: FL, n = 72; SLL, n = 28; linfoma linfoplasmocitico/macroglobulinemia di Waldenström [*lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinaemia*, LPL/WM], n = 10 e linfoma della zona marginale (*marginal zone lymphoma*, MZL), n = 15). Tutti i soggetti erano refrattari a rituximab e 124 soggetti su 125 erano refrattari ad almeno un agente alchilante. Centododici (89,6%) soggetti erano refrattari all'ultimo regime assunto prima dell'ingresso nello studio.

Dei 125 soggetti arruolati, 80 (64%) erano di sesso maschile, l'età mediana era 64 anni (intervallo: 33-87) e 110 (89%) erano di etnia bianca. I soggetti hanno ricevuto 150 mg di idelalisib per via orale due volte al giorno fino a evidente progressione della malattia o a evidente tossicità inaccettabile.

L'endpoint primario era l'ORR, definito come la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una CR o una PR (in base ai criteri di risposta per il linfoma maligno revisionati [Cheson]) e, per i soggetti affetti da macroglobulinemia di Waldenström, una risposta minore (*minor response*, MR) (in base alla valutazione della risposta per la macroglobulinemia di Waldenström [Owen]). La DOR era l'endpoint secondario ed era definita come il tempo dalla prima risposta documentata (CR, PR o MR) alla prima progressione documentata della malattia o a morte per qualsiasi causa. I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 7.

Tabella 7: Riassunto dell'efficacia nello studio 101-09 (valutazione dell'IRC)

Caratteristica	Coorte iNHL generale (N=125) n (%)	Sottogruppo FL (N=72) n (%)
ORR* IC 95%	72 (57,6%) 48,4 – 66,4	40 (55,6%) 43,4 – 67,3
Categoria di risposta*† CR PR	13 (10,4%) 58 (46,4%)	12 (16,7%) 28 (38,9%)
DOR (mesi) mediana (IC 95%)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
PFS (mesi) mediana (IC 95%)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
OS (mesi) mediana (IC 95%)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NR)

IC: intervallo di confidenza; n: numero di soggetti *responder*

NR; non raggiunta

* La risposta è stata determinata da un comitato di revisione indipendente (*independent review committee*, IRC), dove ORR = risposta completa (CR) + risposta parziale (PR + risposta minore (MR) in soggetti con WM.

† Nella coorte iNHL generale, 1 soggetto (0,6%) con WM ha ottenuto la migliore risposta complessiva di MR.

La DOR mediana per tutti i soggetti era di 12,5 mesi (12,5 mesi per i soggetti affetti da SLL e 11,8 mesi per i soggetti affetti da FL, 20,4 mesi per i soggetti affetti da LPL/WM e 18,4 mesi per i soggetti affetti da MZL). Dei 122 soggetti con linfonodi misurabili al basale e nel post-basale, 71 (58,2%) hanno raggiunto una riduzione $\geq 50\%$ rispetto al basale della somma dei prodotti dei diametri (SPD) delle lesioni indice. Dei 53 soggetti che non hanno risposto al trattamento, 41 (32,8%) avevano una malattia stabile, 10 (8,0%) avevano una malattia progressiva e 2 (1,6%) non erano valutabili. L'OS mediana, incluso il follow-up a lungo termine per tutti i 125 soggetti, è stata di 48,6 mesi. L'OS mediana, incluso il follow-up a lungo termine per tutti i soggetti affetti da FL, è stata di 61,2 mesi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con idelalisib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle neoplasie a cellule B mature (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale di una singola dose di idelalisib, le concentrazioni plasmatiche di picco sono state osservate 2-4 ore dopo la somministrazione a stomaco pieno e 0,5-1,5 ore dopo la somministrazione a digiuno.

In seguito alla somministrazione due volte al giorno di 150 mg di idelalisib, la C_{max} e l'AUC medie (intervallo) allo stato stazionario erano, rispettivamente, 1.953 (272; 3.905) ng/mL e 10.439 (2.349; 29.315) ng•h/mL per idelalisib e 4.039 (669; 10.897) ng/mL e 39.744 (6.002; 119.770) ng•h/mL per GS-563117. Le esposizioni plasmatiche (C_{max} e AUC) a idelalisib sono approssimativamente proporzionali alla dose nell'intervallo compreso tra 50 mg e 100 mg e meno che proporzionali rispetto alla dose oltre i 100 mg.

Effetti del cibo

Rispetto alla somministrazione a digiuno, la somministrazione di una formulazione in capsule realizzata in uno stadio precoce dello sviluppo di idelalisib insieme a un pasto ricco di grassi non ha determinato alcuna variazione della C_{max} e un aumento del 36% dell'AUC_{inf} media. Idelalisib può essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione

Idelalisib è legato per il 93-94% alle proteine plasmatiche umane alle concentrazioni osservate clinicamente. Il rapporto medio concentrazione ematica/concentrazione plasmatica era di circa 0,5. Il volume apparente di distribuzione di idelalisib (media) era di 96 L circa.

Biotrasformazione

Idelalisib è metabolizzato principalmente attraverso l'aldeide ossidasi e in misura minore attraverso il CYP3A e l'UGT1A4. Il metabolita principale e l'unico circolante, GS-563117, è inattivo nei confronti di PI3Kδ.

Eliminazione

L'emivita terminale di eliminazione di idelalisib era di 8,2 (intervallo: 1,9; 37,2) ore e la clearance apparente di idelalisib era di 14,9 (intervallo: 5,1; 63,8) L/h in seguito a somministrazione di una dose orale di 150 mg due volte al giorno. In seguito a somministrazione di una singola dose orale di 150 mg di idelalisib marcato con [¹⁴C], erano escreti nelle feci e nelle urine rispettivamente il 78% e il 15% del farmaco. L'idelalisib non modificato era responsabile del 23% della radioattività totale recuperata nelle urine dopo 48 ore e del 12% della radioattività totale recuperata nelle feci dopo 144 ore.

Dati di interazione *in vitro*

I dati *in vitro* hanno indicato che idelalisib non è un inibitore degli enzimi metabolizzanti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A o UGT1A1 o dei trasportatori OAT1, OAT3 o OCT2.

GS-563117 non è un inibitore degli enzimi metabolizzanti CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o UGT1A1 o dei trasportatori P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 o OCT2.

Popolazioni particolari

Sesso e razza

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che il sesso e la razza non hanno alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a idelalisib o a GS-563117.

Anziani

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che l'età non ha alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a idelalisib o a GS-563117 nei soggetti anziani (di età pari o superiore a 65 anni) rispetto ai soggetti più giovani.

Compromissione renale

Uno studio sulla farmacocinetica e la sicurezza di idelalisib è stato condotto su soggetti sani e soggetti con compromissione renale severa (CrCl stimata compresa tra 15 e 29 mL/min). In seguito a somministrazione di una singola dose da 150 mg non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti dell'esposizione a idelalisib o a GS-563117 nei soggetti con compromissione renale severa rispetto ai soggetti sani.

Compromissione epatica

Uno studio sulla farmacocinetica e la sicurezza di idelalisib è stato condotto su soggetti sani e soggetti con compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh) o severa (Classe C di Child-Pugh). In seguito a somministrazione di una singola dose da 150 mg, l'AUC di idelalisib (totale, vale a dire legato più non legato) era del 60% circa superiore in caso di compromissione moderata e severa rispetto ai controlli abbinati. L'AUC di idelalisib (non legato), dopo aver tenuto conto delle differenze in termini di legame con le proteine, era dell'80% circa (1,8 volte) superiore in caso di compromissione moderata e del 152% circa (2,5 volte) superiore in caso di compromissione severa rispetto ai controlli abbinati.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di idelalisib in soggetti pediatrici non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

Idelalisib ha indotto deplezione linfoide in milza, timo, linfonodi e tessuto linfoide associato all'intestino. In generale, le aree B-dipendenti sono state più interessate delle aree T-dipendenti. Nel ratto, idelalisib è in grado di inibire le risposte anticorpali T-dipendenti. Idelalisib, tuttavia, non ha inibito la normale risposta dell'ospite a *Staphylococcus aureus* e non ha aggravato l'effetto mielosoppressivo della ciclofosfamida. Non si ritiene che idelalisib abbia un'ampia attività immunosoppressiva.

Idelalisib ha indotto alterazioni infiammatorie sia nel ratto che nel cane. In studi di durata massima di 4 settimane nel ratto e nel cane è stata osservata necrosi epatica a esposizioni superiori, rispettivamente, di 7 e 5 volte l'esposizione umana basata sull'AUC. Gli aumenti delle transaminasi nel siero erano correlati a necrosi epatica nel cane, ma non sono stati osservati nel ratto. Nel ratto e nel cane non sono stati osservati compromissione epatica o aumenti cronici delle transaminasi in studi di durata pari o superiore a 13 settimane.

Genotossicità

Idelalisib non ha indotto mutazioni nel test di mutagenesi microbica (test di Ames), non si è rivelato clastogenico nel test di aberrazione cromosomica *in vitro* usando linfociti di sangue umano periferico e non è risultato genotossico nel test del micronucleo di ratto *in vivo*.

Cancerogenicità

Il potenziale di cancerogenicità di idelalisib è stato valutato in uno studio di 26 settimane su topi transgenici RasH2 e in uno studio di 2 anni sui ratti. Idelalisib non si è dimostrato cancerogeno a esposizioni fino a 1,4/7,9 volte (maschi/femmine) nei topi rispetto all'esposizione nei pazienti con neoplasie ematologiche che hanno ricevuto la dose raccomandata di 150 mg due volte al giorno. È stato osservato un aumento dose-dipendente dei tumori delle cellule delle isole pancreatiche nei ratti maschi a esposizioni fino a 0,4 volte rispetto all'esposizione umana alla dose raccomandata; un risultato simile non è stato osservato nei ratti femmine a un margine di esposizione di 0,62 volte.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

In uno studio sullo sviluppo embrionofetale nel ratto sono stati osservati un aumento delle perdite post-impianto, malformazioni (assenza di vertebre caudali e in alcuni casi anche di vertebre sacrali), alterazioni scheletriche e riduzione del peso fetale. Malformazioni sono state osservate a iniziare da esposizioni superiori di 12 volte rispetto all'esposizione umana basata sull'AUC. Gli effetti sullo sviluppo embrionofetale non sono stati indagati in una seconda specie.

Degenerazione dei tubuli seminiferi nei testicoli è stata osservata in studi a dosi ripetute della durata di 2-13 settimane nel cane e nel ratto, ma non in studi di durata pari o superiore a 26 settimane. In uno studio di fertilità su ratti maschi sono state osservate riduzioni del peso dell'epididimo e dei testicoli ma nessun effetto avverso sui parametri di accoppiamento o di fertilità e nessuna degenerazione o riduzione della spermatogenesi. La fertilità delle femmine di ratto non ha subito alcuna variazione.

Fototossicità

La valutazione dei possibili effetti fototossici nella linea cellulare di fibroblasti murini embrionali BALB/c 3T3 non ha portato a conclusioni relative a idelalisib a causa della citotossicità verificatasi nel saggio *in vitro*. Il metabolita principale, GS-563117, può aumentare la fototossicità quando le cellule sono esposte simultaneamente a luce UVA. Vi è un rischio potenziale che idelalisib, attraverso il suo metabolita principale, GS-563117, possa causare fotosensibilità nei pazienti trattati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa (E463)
Croscarmellosa sodica
Sodio amido glicolato
Magnesio stearato

Rivestimento con film

Polivinil alcol (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titanio diossido (E171)
Talco (E553B)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE), chiuso con una chiusura in polipropilene a prova di bambino, contenente 60 compresse rivestite con film e materiale di riempimento in poliestere.

Ogni scatola contiene 1 flacone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/938/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 settembre 2014

Data del rinnovo più recente: 30 aprile 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 8 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.