

Monographie de produit

Pr ZYDELIG^{MD}

Comprimés (idélalisib)

150 mg

100 mg

Agent antinéoplasique

ZYDELIG (idélalisib), indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un lymphome folliculaire ayant déjà reçu au moins deux régimes thérapeutiques systémiques et réfractaires à la fois au rituximab et à un agent alkylant, a obtenu une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'essais permettant d'attester de son avantage clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de cette autorisation. Pour obtenir plus d'informations sur ZYDELIG, veuillez vous reporter au site Web de Santé Canada, à la section Médicaments et produits de santé – Avis de conformité avec conditions :

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>.

ZYDELIG (idélalisib), indiqué en association avec le rituximab pour le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique récidivante (LLC), bénéficie d'une autorisation de commercialisation sans conditions.

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga, ON L5N 2W3

Date de rédaction : 21 février 2018

www.gilead.ca

Numéro de contrôle de la présentation : 210648

**Ce produit a été approuvé en vertu de la politique
sur les avis de conformité avec conditions (AC-C)
pour l'une ou la totalité de ses indications.**

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une forme d'autorisation de commercialisation accordée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses sur l'efficacité clinique à la suite d'un examen de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés en vertu de la politique de Santé Canada sur les AC-C sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré des avantages prometteurs, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable d'après une évaluation de leurs risques et de leurs avantages. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont fourni la preuve que leur profil avantages/risques était sensiblement meilleur que celui des thérapies existantes. Santé Canada autorise l'accès à ce produit à la condition que les promoteurs procèdent à des essais cliniques supplémentaires pour vérifier l'avantage escompté à l'intérieur d'un échéancier convenu.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie du produit suivant contient un encadré au début de chacune de ses principales sections qui précise en termes clairs la nature de l'autorisation de commercialisation. Les sections pour lesquelles un statut d'AC-C revêt une importance particulière seront identifiées par le symbole « AC-C » inscrit dans la marge de gauche. Elles peuvent inclure, sans toutefois s'y limiter, les sections suivantes :

- Indications et utilisation clinique;
- Mode d'action;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et administration;
- Essais cliniques.

Déclaration des effets indésirables et reformulation de la monographie de produit

Les fournisseurs de soins de santé sont invités à déclarer les effets indésirables associés à l'utilisation normale de ces médicaments, et de tous les médicaments, au Programme Canada Vigilance de Santé Canada au 1-866-234-2345. La monographie de produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité venaient à survenir ou lorsque le promoteur fournira les données supplémentaires nécessaires à l'appui de l'avantage clinique escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là, et conformément à la politique sur les AC-C, que les conditions associées à l'autorisation de commercialisation du produit seront retirées.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I. RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	20
SURDOSAGE	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	25
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	26
PARTIE II. RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	27
ESSAIS CLINIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	33
TOXICOLOGIE	34
BIBLIOGRAPHIE.....	36
PARTIE III. RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR.....	37

PARTIE I. RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

ZYDELIG (idélalisib), indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un lymphome folliculaire ayant reçu au moins deux régimes thérapeutiques systémiques et réfractaires à la fois au rituximab et à un agent alkylant, a obtenu une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'essais permettant d'attester de son avantage clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de cette autorisation.

ZYDELIG (idélalisib), indiqué en association avec le rituximab pour le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique récidivante (LLC), bénéficie d'une autorisation de commercialisation sans conditions.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicamenteux d'importance clinique
Orale	Comprimé Idélalisib 150 mg Idélalisib 100 mg	Cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, glycolate d'amidon sodique et stéarate de magnésium. <i>Pour une liste complète, veuillez vous reporter à la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

AC

Leucémie lymphoïde chronique

ZYDELIG (idélalisib) est indiqué en association avec le rituximab pour le traitement de patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) récidivante.

L'efficacité de ZYDELIG administré en association avec le rituximab est fondée sur l'avantage observé en termes de survie sans progression avec un suivi limité dans une étude menée chez des patients pour qui une thérapie cytotoxique ne convenait pas.

Pour obtenir des renseignements sur le rituximab, se reporter à la monographie de Rituxan.

Lymphome folliculaire

AC-C

ZYDELIG (idélalisib) est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints d'un lymphome folliculaire ayant déjà reçu au moins deux régimes thérapeutiques systémiques et qui sont réfractaires à la fois au rituximab et à un agent alkylant.

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus) :

Lors d'études cliniques portant sur ZYDELIG menées chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire ou d'une LLC, aucune différence importante n'a été observée, en termes d'efficacité, chez les patients âgés de 65 ans et plus par rapport aux patients plus jeunes. Les événements indésirables ont été plus fréquents et ont plus fréquemment entraîné des conséquences négatives chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS**).

Pédiatrie (patients de moins de 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

ZYDELIG est contre-indiqué comme traitement de première intention de la LLC et comme traitement précoce du lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) en dehors d'un essai clinique. Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections graves** ci-dessous.

ZYDELIG est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un ou l'autre des composants du produit. Pour obtenir la liste complète des composants, consultez la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE** de la monographie du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

ZYDELIG^{MC} ne doit être prescrit que par un médecin qualifié expérimenté dans l'emploi d'agents anticancéreux.

Durant un traitement par ZYDELIG, il est nécessaire de réaliser une prophylaxie pour la pneumonie à pneumocystis carinii/jirovecii (PCP/PJP) et une surveillance pour le cytomégalovirus (CMV).

Les effets indésirables suivants sont cliniquement significatifs :

- Infections graves, y compris des cas mortels (voir **Infections graves** ci-dessous)
- Hépatotoxicité (voir **Fonction hépatique** ci-dessous)
- Diarrhée ou colite grave, y compris des cas mortels (voir **Fonction gastro-intestinale** ci-dessous)
- Pneumonite, y compris des cas mortels (voir **Système respiratoire** ci-dessous)
- Réactions cutané-muqueuses graves, y compris des cas mortels de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique (voir **Système cutané** ci-dessous)

Carcinogénèse et mutagenèse

Le potentiel de cancérogénicité de l'idéfalisisib a été évalué lors d'une étude de 26 semaines chez des souris transgéniques RasH2 et lors d'une étude de 2 ans chez des rats. Une petite augmentation des tumeurs des cellules des îlots pancréatiques a été notée chez les rats mâles (voir **TOXICOLOGIE, Cancérogénicité**). ZYDELIG n'a démontré aucune mutagénicité ni toxicité significative *in vitro*, mais a présenté une génotoxicité *in vivo* à une dose élevée (voir **TOXICOLOGIE, Mutagenèse**).

Interactions médicamenteuses

Interactions du cytochrome P450 (CYP)

ZYDELIG est un puissant inhibiteur du CYP3A. L'administration concomitante de ZYDELIG et de substrats du CYP3A peut augmenter leurs expositions systémiques. Il est recommandé de faire preuve de prudence si ZYDELIG est administré concomitamment avec des substrats du CYP3A ayant un index thérapeutique étroit (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Fonction gastro-intestinale

Diarrhée ou colite :

Des cas de diarrhée ou de colite grave ont été fréquemment signalés et sont survenus relativement tard (des mois) après le début du traitement avec ZYDELIG. La diarrhée grave due à ZYDELIG ne répond pas très bien aux agents antimotilité. La plupart des cas ont été résolus en quelques semaines après l'interruption du médicament et l'ajout d'un traitement

symptomatique supplémentaire (par ex. des anti-inflammatoires stéroïdiens [corticostéroïdes] tels que le budosénide entérique), mais certains se sont révélés mortels (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modification posologique**). Des cas de diarrhée ou de colite grave survenant de concert avec l'administration de ZYDELIG ont été associés à une déshydratation qui a réagi à l'administration d'un liquide intraveineux et au remplacement des électrolytes. Les causes de diarrhée liées à une infection gastro-intestinale devraient être exclues.

Pour la diarrhée ou la colite de grade 1, d'après les critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events), administrer un antidiarrhéique (par ex. loperamide) et maintenir la dose de ZYDELIG. Pour la diarrhée ou la colite de grade 2, arrêter ZYDELIG et surveiller au moins toutes les semaines jusqu'au retour à un grade 1.

Pour la diarrhée ou la colite de grade 3 ou 4, d'après les CTCAE, arrêter ZYDELIG. Envisager l'ajout d'un anti-inflammatoire (par ex. sulfasalazine, budésoude). Surveiller au moins toutes les semaines jusqu'au retour à un grade 1, puis reprendre ZYDELIG à 100 mg deux fois par jour.

Le traitement des patients atteints d'une maladie intestinale inflammatoire évolutive n'est pas recommandé.

Fonction hématologique

Neutropénie :

L'émergence en cours de traitement d'une neutropénie de grade 3 ou 4 et des cas de neutropénie fébrile (certains ayant eu une issue fatale) ont été signalés chez des patients sous ZYDELIG. La formule sanguine devra être surveillée chez tous les patients au moins toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement par ZYDELIG, et au moins toutes les semaines chez les patients dont les numérations absolues de neutrophiles sont inférieures à $1,0 \times 10^9/L$ (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modification posologique**).

Fonction hépatique

Hépatotoxicité :

Des augmentations des taux d'ALT et d'AST de grade 3 ou 4 (plus de 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) ont été observées lors d'essais cliniques portant sur ZYDELIG. Ces résultats biochimiques étaient généralement observés dans les 12 premières semaines de traitement, étaient asymptomatiques et étaient réversibles dans les 3 à 4 semaines suivant l'interruption du traitement. Alors que la plupart des patients ont repris leur traitement à une dose plus faible, la réapparition d'augmentations des taux d'ALT et d'AST a été fréquente (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modification posologique**). Il faudra surveiller les taux d'ALT, d'AST et de bilirubine totale toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement, puis tous les 1 à 3 mois par la suite, et si l'état clinique l'exige.

Pour des anomalies de grade 1 (ALT/AST ≤ 3 x LSN) ou de grade 2 (ALT/AST > 3 à 5 x LSN), d'après les CTCAE, maintenir la dose de ZYDELIG. Surveiller au moins toutes les semaines jusqu'à ce que les taux d'ALT/AST soient ≤ 1 x LSN.

Pour des anomalies de grade 3 (ALT/AST > 5 à 20 x LSN) ou de grade 4 (ALT/AST > 20 x LSN), d'après les CTCAE, arrêter ZYDELIG. Surveiller au moins toutes les semaines jusqu'à ce que les taux d'ALT/AST soient ≤ 1 x LSN, puis reprendre ZYDELIG à 100 mg deux fois par jour.

Arrêter ZYDELIG en cas d'hépatotoxicité récurrente.

Le traitement des patients ayant une hépatite active ou une maladie du foie n'est pas recommandé.

Système immunitaire

Anaphylaxie :

Des réactions allergiques graves, y compris une anaphylaxie, ont été signalées chez des patients traités avec ZYDELIG. Chez les patients qui développent de telles réactions, il faudra arrêter définitivement ZYDELIG et instaurer des mesures de soutien appropriées.

Infections graves :

Le traitement par ZYDELIG ne doit pas être entrepris chez les patients présentant des signes d'infection virale, fongique ou bactérienne systémique évolutive.

Des cas d'infections graves et mortelles ont été observés avec ZYDELIG, y compris des infections opportunistes telles que la pneumonie à pneumocystis carinii/jirovecii (PCP/PJP) et le cytomégalovirus (CMV).

Une augmentation des événements indésirables graves et des cas de décès, principalement dus à des infections, a été observée chez des patients prenant ZYDELIG par rapport aux groupes témoins dans le cadre d'une étude sur le traitement de première intention de la LLC et de deux études sur le traitement précoce du LNHi récidivant. D'après ces conclusions et le rapport bénéfice/risque qui s'est révélé défavorable lors de l'analyse intérimaire, ces études et toutes les études de première ligne chez des patients atteints de LLC ou de LNHi ont été annulées. ZYDELIG est contre indiqué comme traitement de première ligne de la LLC et comme traitement précoce du LNHi en dehors d'un essai clinique.

Il convient d'administrer la prophylaxie pour la PCP/PJP à tous les patients durant le traitement par ZYDELIG et pendant une durée de 2 à 6 mois après son arrêt. La durée de la prophylaxie post-traitement doit être basée sur une évaluation clinique et peut prendre en considération les facteurs de risque d'un patient, tels que la prise concomitante de corticostéroïdes et une neutropénie prolongée.

Il convient également de mener une surveillance clinique et de laboratoire concernant l'apparition d'une infection au CMV chez les patients. Le traitement par ZYDELIG doit être définitivement arrêté en cas d'infection au CMV ou de virémie [réaction en chaîne de la polymérase (RCP) ou test antigène positifs].

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés après l'utilisation de ZYDELIG dans le contexte de traitements immunosuppresseurs antérieurs ou concomitants qui ont été associés à la LEMP. Les médecins devraient envisager la LEMP lors du diagnostic différentiel de patients présentant des signes ou des symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux qui sont nouveaux ou qui s'aggravent. Si la LEMP est soupçonnée, des évaluations de diagnostic appropriées devraient être effectuées et le traitement devrait être suspendu jusqu'à ce que la LEMP soit exclue. En cas de doute, un aiguillage vers un neurologue et des mesures de diagnostic appropriées pour la LEMP, y compris un examen IRM, préférablement avec contraste, une analyse du liquide céphalorachidien pour détecter la présence d'ADN viral JC et des évaluations neurologiques répétées devraient être envisagés. ZYDELIG doit être abandonné de façon permanente chez les patients atteints de LEMP confirmée.

Fonction neurologique

Effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner de la machinerie

Les effets de ZYDELIG sur la capacité à conduire ou à faire fonctionner de la machinerie n'ont fait l'objet d'aucune étude. On ne s'attend à aucun effet préjudiciable sur ces activités d'après le profil pharmacologique et d'innocuité de ZYDELIG.

Système respiratoire

Pneumonite :

Des cas de pneumonite, y compris la pneumopathie organisée, dont certains ont été mortels, sont survenus avec ZYDELIG. Le délai d'apparition d'une pneumonie après le début du traitement avec ZYDELIG était extrêmement variable, allant de quelques semaines à plus d'un an. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance à la recherche de symptômes et de signes respiratoires durant le traitement et doivent être invités à signaler rapidement tout nouveau symptôme respiratoire. Chez les patients qui présentent des effets indésirables pulmonaires graves, ZYDELIG doit être arrêté et le patient doit être examiné pour en trouver l'étiologie. Chez les patients atteints de pneumonite ou de pneumopathie organisée liée au médicament, ZYDELIG doit être arrêté de façon permanente et un traitement systémique aux corticostéroïdes doit être commencé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modification posologique**).

Système cutané

Réactions cutanées :

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de nécrolyse épidermique toxique (NET) ayant entraîné la mort ont été signalés chez des patients prenant ZYDELIG lorsque celui-ci est administré en association avec d'autres médicaments associés à ces syndromes. Si le SJS ou la NET est soupçonné, la prise de ZYDELIG doit être interrompue et le patient doit être traité en conséquence. Si le SJS ou la NET est confirmé, le traitement par ZYDELIG doit être abandonné de façon permanente.

D'autres réactions cutanées graves ou constituant un danger de mort (grade 3), y compris une dermatite exfoliatrice, une éruption cutanée, une éruption érythémateuse, une éruption généralisée, une éruption maculaire, une éruption maculo-papuleuse, une éruption papuleuse, une éruption pruritique, une éruption exfoliatrice et des troubles cutanés, ont été signalées chez des patients traités avec ZYDELIG. Si les patients développent des réactions cutanées graves, interrompre ZYDELIG (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modification posologique**).

Pour une éruption cutanée de grade 1, d'après les CTCAE, maintenir la dose de ZYDELIG. Pour une éruption cutanée de grade 2, arrêter ZYDELIG jusqu'au retour à un grade 1.

Pour une éruption cutanée de grade 3 ou 4, d'après les CTCAE, arrêter ZYDELIG. Surveiller au moins toutes les semaines jusqu'au retour à un grade 1, puis reprendre ZYDELIG à 100 mg deux fois par jour.

Photosensibilité :

Des études *in vitro* ont montré que l'idélalisib avait un potentiel phototoxique (voir **TOXICOLOGIE**).

Les patients doivent être avisés d'éviter toute exposition au soleil ou de porter une protection solaire efficace.

Populations particulières

Femmes enceintes :

ZYDELIG n'a pas fait l'objet d'études appropriées et bien contrôlées chez la femme enceinte.

D'après les résultats obtenus sur des animaux (voir **TOXICOLOGIE**), l'idélalisib peut entraîner des effets nocifs chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Lors d'études sur des rates gravides, un traitement par l'idélalisib a été associé à une augmentation de la perte après l'implantation, des poids de fœtus plus faibles et des malformations du squelette.

ZYDELIG ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement, elle doit être mise au courant des risques potentiels pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'il leur faut éviter de devenir enceinte pendant qu'elles prennent ZYDELIG. Les femmes en âge de procréer doivent adopter des mesures contraceptives extrêmement fiables lors de la prise de ZYDELIG, et pendant 1 mois après l'arrêt du traitement. L'idélalisib peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Les femmes qui font appel à des méthodes contraceptives hormonales doivent utiliser en plus une méthode de barrière.

Femmes qui allaitent :

On ne sait pas si l'idélalisib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons qui sont allaités dus à ZYDELIG, cesser d'allaiter pendant la prise de ZYDELIG.

Insuffisance hépatique :

Une surveillance intensifiée des événements indésirables est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique dans la mesure où on s'attend à une exposition accrue chez cette population. L'ASC de l'idélalisib a augmenté jusqu'à 1,7 fois chez les sujets dont le taux d'ALT/AST ou de bilirubine était plus élevé que la limite supérieure de la normale (LSN) comparativement aux sujets en bonne santé dont les taux d'ALT/AST ou de bilirubine étaient normaux. On ne dispose pas de données d'innocuité et d'efficacité chez les patients dont les valeurs initiales d'ALT ou d'AST étaient supérieures à 2,5 x LSN ou dont les valeurs initiales de bilirubine étaient supérieures à 1,5 x LSN, puisque ces patients ont été exclus des essais clés.

Gériatrie :

L'incidence des EI de grade 3 (ou supérieur) a été plus élevée parmi les sujets âgés de 65 ans et plus comparativement aux sujets de moins de 65 ans (79,0 % vs 63,2 %). Les sujets âgés de 65 ans et plus ont eu une incidence plus élevée d'interruptions de l'idélalisib à cause d'un EI que les sujets de moins de 65 ans (24,6 % vs 15,7 %). Une incidence plus élevée des EIG a été observée chez les sujets âgés de 65 ans et plus comparativement aux sujets de moins de 65 ans (59,9 % vs 40,0 % pour tous les sujets).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Des tests de la fonction hépatique (taux d'ALT, d'AST et de bilirubine totale) doivent être réalisés toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement, puis tous les 1 à 3 mois par la suite, et si l'état clinique l'exige (voir la section **Fonction hépatique** ci-dessus).

Surveiller la numération sanguine au moins toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement, et au moins toutes les semaines chez les patients dont le nombre absolu de neutrophiles est inférieur à $1,0 \times 10^9/L$. Il convient de surveiller chez tous les patients l'apparition d'une infection au CMV durant le traitement par ZYDELIG.

EFFETS INDÉSIRABLES

Vue d'ensemble des effets indésirables

Des infections sont associées à ZYDELIG. De manière générale, des infections plus fréquentes, y compris des infections de Grades 3 et 4, ont été observées dans les groupes ZYDELIG par rapport aux groupes témoins dans le cadre d'études cliniques relatives à ZYDELIG. Les infections les plus fréquemment observées étaient des infections du système respiratoire et des événements septiques. Dans de nombreux cas, le pathogène n'a pas été identifié. Cependant, les pathogènes identifiés comprenaient à la fois des pathogènes conventionnels et opportunistes, y compris la PCP/PJP et le CMV. La plupart des infections PCP/PJP, y compris les cas de décès, sont survenus en l'absence d'une prophylaxie PCP/PJP. Certains cas de PCP/PJP ont été signalés après l'arrêt du traitement par idélalisib.

Leucémie lymphoïde chronique

Lors de l'étude de phase III menée chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), 220 patients précédemment traités ont été répartis de façon aléatoire afin de recevoir l'association ZYDELIG (150 mg deux fois par jour) + rituximab ou l'association placebo + rituximab. Des effets indésirables graves ont été signalés chez 54 sujets (49 %) traités avec l'association ZYDELIG + rituximab. Les effets indésirables graves les plus fréquents (2 %) qui ont été signalés chez les patients traités avec ZYDELIG étaient la pneumonie (17 %), la pyrexie (9 %), la septicémie (8 %), la neuropénie fébrile (5 %) et la diarrhée (5 %). Des effets indésirables ayant entraîné une interruption de ZYDELIG sont survenus chez 11 patients (10 %). Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné des arrêts du traitement étaient l'hépatotoxicité et la diarrhée ou la colite. Un total de 39 patients (35 %) ont eu des interruptions de doses, 16 patients (15 %) ont eu des réductions de doses et 11 patients (10 %) ont dû arrêter le médicament à cause d'effets indésirables. Les patients peuvent avoir eu plus d'un type de modification posologique. Les raisons les plus fréquentes des réductions de doses étaient un taux élevé des transaminases, la diarrhée et la neutropénie.

Lymphome non hodgkinien indolent

Lors des études de phases I et II menées chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) précédemment traités, 146 patients ont été traités avec ZYDELIG administré en monothérapie à une dose de 150 mg deux fois par jour. Des effets indésirables graves ont été signalés chez 73 patients (50 %) traités avec ZYDELIG. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient la pneumonie (15 %), la diarrhée (11 %) et la pyrexie (9 %). Parmi les 146 patients atteints de LNHi ayant reçu ZYDELIG en monothérapie à 150 mg deux fois par jour, soixante-deux (43 %) ont eu des interruptions de

doses, trente-quatre (23 %) ont eu des réductions de doses et trente-six (25 %) ont dû arrêter le médicament à cause d'effets indésirables. Les patients peuvent avoir eu plus d'un type de modification posologique. Les raisons les plus fréquentes des réductions de doses étaient la diarrhée, un taux élevé de transaminases et la neutropénie.

Effets indésirables observés lors d'essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il se peut que les taux d'incidence des effets indésirables observés lors des essais cliniques ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux obtenus lors d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables obtenus lors d'essais cliniques aident à identifier les effets indésirables liés au médicament et à estimer les taux d'incidence.

Le [Tableau 1](#) présente un résumé des événements indésirables signalés pour les groupes ZYDELIG + rituximab et placebo + rituximab chez les 218 patients atteints d'une LLC. Les événements indésirables reflètent l'exposition à ZYDELIG avec une durée médiane de 5,0 mois et l'exposition au placebo avec une durée médiane de 3,7 mois. Les événements indésirables survenant à une incidence de 5 % et supérieurs à 2 % dans le groupe ZYDELIG lorsqu'on le comparait au groupe placebo sont présentés au [Tableau 1](#).

Tableau 1 Événements indésirables signalés chez 5 % des patients atteints d'une LLC et survenus à une fréquence plus élevée 2 % chez les patients traités avec ZYDELIG

Événement indésirable	ZYDELIG + R N = 110 (%)		Placebo + R N = 108 (%)	
	Tout grade	Grade 3	Tout grade	Grade 3
Troubles gastro-intestinaux				
nausées	28 (25)	0	23 (21)	0
vomissements	14 (13)	0	9 (8)	0
diarrhée ^(a)	23 (21)	6 (5)	17 (16)	0
reflux gastro-œsophagien	7 (6)	0	1 (1)	0
stomatite	7 (6)	2 (2)	2 (2)	0
Troubles du système nerveux				
maux de tête	11 (10)	1 (1)	5 (5)	0

Événement indésirable	ZYDELIG + R N = 110 (%)		Placebo + R N = 108 (%)	
	Tout grade	Grade 3	Tout grade	Grade 3
Troubles généraux et troubles du site d'administration				
pyrexie	38 (35)	3 (3)	18 (17)	1 (1)
frissons	23 (21)	2 (2)	17 (16)	0
douleur	8 (7)	0	2 (2)	0
Troubles cutanés et sous-cutanés				
éruption cutanée ^(b)	20 (18)	4 (4)	7 (6)	1 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
pneumonie ^(c)	25 (23)	18 (16)	19 (18)	14 (13)
congestion nasale	6 (5)	0	2 (2)	0
Infections et infestations				
septicémie ^(d)	9 (8)	8 (7)	4 (4)	4 (4)
bronchite	7 (6)	1 (1)	3 (3)	1 (1)
sinusite	9 (8)	0	4 (4)	0
infection des voies urinaires	6 (5)	0	3 (3)	2 (2)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs				
arthralgie	8 (7)	1 (1)	4 (4)	1 (1)

(a) « Diarrhée » englobe les termes préférentiels suivants : diarrhée, colite.

(b) « Éruption cutanée » englobe les termes préférentiels suivants : dermatite exfoliatrice, éruption cutanée, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, éruption pruritique et troubles cutanés.

(c) « Pneumonie » englobe les termes suivants : pneumonie, pneumonite, infection pulmonaire, infiltration pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, légionellose (maladie du légionnaire), infection pulmonaire à *Pseudomonas*, pneumonie fongique, infection des voies respiratoires, infection des voies respiratoires inférieures et infection bactérienne des voies respiratoires inférieures.

(d) « Septicémie » englobe les termes suivants : septicémie, choc septique, septicémie neutropénique et syndrome septicémique.

R : rituximab

Le [Tableau 2](#) présente un résumé des événements indésirables chez 146 patients atteints de LNHi traités avec ZYDELIG 150 mg deux fois par jour. ZYDELIG est indiqué chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire. Les événements indésirables reflètent l'exposition à ZYDELIG avec une durée médiane de 6,1 mois.

Tableau 2 Événements indésirables signalés chez 10 % des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien indolent traités avec ZYDELIG 150 mg deux fois par jour

Événement indésirable	ZYDELIG en monothérapie N = 146 (%)	
	Tout grade	Grade 3
Troubles gastro-intestinaux		
diarrhée ^(a)	68 (47)	20 (14)
nausées	42 (29)	2 (1)
douleurs abdominales ^(b)	38 (26)	3 (2)
vomissements	22 (15)	2 (1)
Troubles généraux et troubles du site d'administration		
fatigue	44 (30)	2 (1)
pyrexie	41 (28)	3 (2)
asthénie	17 (12)	3 (2)
œdème périphérique	15 (10)	3 (2)
Infections et infestations		
infection des voies respiratoires supérieures	18 (12)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
pneumonie ^(c)	37 (25)	23 (16)
toux	42 (29)	1 (1)
dyspnée	25 (17)	6 (4)
Troubles cutanés et sous-cutanés		
éruption cutanée ^(d)	31 (21)	4 (3)
sueurs nocturnes	18 (12)	0
Troubles du système nerveux		
maux de tête	16 (11)	1 (1)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
diminution de l'appétit	24 (16)	1 (1)
Troubles psychiatriques		
insomnie	17 (12)	0

(a) « Diarrhée » englobe les termes préférentiels suivants : diarrhée, colite, entérocolite et inflammation gastro-intestinale.

(b) « Douleurs abdominales » englobe les termes préférentiels suivants : douleur abdominale, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, douleur dans la partie inférieure de l'abdomen et inconfort abdominal.

(c) « Pneumonie » englobe les termes suivants : pneumonie, pneumonite, maladie pulmonaire interstitielle, infiltration pulmonaire, pneumonie par aspiration, infection des voies respiratoires, pneumonie atypique, infection pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, broncho-pneumonie, pneumonie nécrosante, infection des voies respiratoires inférieures, pneumonie à pneumocoques, pneumonie à staphylocoques, pneumonie à streptocoques, pneumonie à cytomégalovirus et infection par le virus respiratoire syncytial.

(d) « Éruption cutanée » englobe les termes préférentiels suivants : dermatite exfoliatrice, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption pruritique et éruption exfoliatrice.

Résultats anormaux d'hématologie et de chimie clinique

Anomalies biochimiques

Le [Tableau 3](#) présente un résumé des anomalies biochimiques liées au traitement signalées pour les groupes ZYDELIG + rituximab et placebo + rituximab chez les patients atteints d'une LLC.

Tableau 3 Anomalies biochimiques liées au traitement signalées chez 10 % des patients atteints d'une LLC et survenant à une fréquence plus élevée 5 % chez les patients recevant ZYDELIG

Paramètre biochimique	ZYDELIG + R N = 110 (%)		Placebo + R N = 108 (%)	
	Tout grade	Grade 3 ou 4	Tout grade	Grade 3 ou 4
Anomalies hématologiques				
diminution du nombre de neutrophiles	66 (60)	41 (37)	55 (51)	29 (27)
diminution du nombre de lymphocytes	22 (20)	10 (9)	13 (12)	4 (4)
augmentation du nombre de lymphocytes	27 (25)	20 (18)	10 (9)	5 (5)
Anomalies des tests de chimie clinique				
augmentation du taux d'ALT	38 (35)	9 (8)	11 (10)	1 (1)
augmentation du taux d'AST	27 (25)	6 (5)	15 (14)	0
augmentation du taux de GGT	29 (26)	2 (2)	15 (14)	3 (3)
triglycérides (hypertriglycémie)	62 (56)	3 (3)	37 (34)	0
hyperglycémie	59 (54)	8 (7)	50 (46)	2 (2)
hypoglycémie	12 (11)	0	5 (5)	0
hyponatrémie	22 (20)	2 (2)	16 (15)	7 (6)

Les grades ont été obtenus d'après les critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

R : rituximab

Le **Tableau 4** présente un résumé des anomalies biochimiques reliées au traitement chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien indolent traités avec ZYDELIG 150 mg deux fois par jour.

Tableau 4 Anomalies biochimiques reliées au traitement chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien indolent traités avec ZYDELIG 150 mg deux fois par jour

Anomalie biochimique	ZYDELIG en monothérapie N = 146 (%)	
	Tout grade	Grade 3 ou 4
Anomalies des tests de chimie clinique		
augmentation du taux d'ALT	73 (50)	27 (18)
augmentation du taux d'AST	60 (41)	18 (12)
diminution du nombre de neutrophiles	78 (53)	36 (25)
diminution du taux d'hémoglobine	41 (28)	3 (2)
diminution du nombre de plaquettes	38 (26)	9 (6)

Les grades ont été obtenus d'après les critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03.

Réactions médicamenteuses indésirables post-commercialisation

En plus des réactions indésirables observées lors d'études cliniques, les réactions indésirables suivantes ont été identifiées lors de l'utilisation postapprobation de ZYDELIG. Parce que ces réactions ont été signalées volontairement par une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cutané**)

Troubles respiratoires, thoraciques et du médiastin :

Pneumopathie organisée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système respiratoire**)

Infections et infestations :

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections graves**)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

L'idéalisisib est principalement métabolisé par l'intermédiaire de l'aldéhyde-oxydase, et dans une moindre mesure, par l'intermédiaire du CYP3A et par glucuroconjugaison (UGT1A4). Le principal métabolite circulant (GS-563117) dépasse les taux plasmatiques humains de l'idéalisisib à l'état d'équilibre. GS-563117 est inactif contre la PI3K .

Effets d'autres médicaments sur ZYDELIG

Inducteurs du CYP3A

Une étude clinique portant sur les interactions médicamenteuses a montré que l'administration concomitante de ZYDELIG et de rifampicine (un puissant inducteur du CYP3A) a entraîné une réduction d'environ 75 % de l'ASC_{inf} plasmatique de l'idéalisisib. L'administration concomitante de ZYDELIG et de puissants inducteurs du CYP3A, tels que la rifampicine, la phénytoïne, le millepertuis ou la carbamazépine, doit donc être évitée.

Inhibiteurs du CYP3A

Une étude clinique portant sur les interactions médicamenteuses a montré que l'administration concomitante de ZYDELIG et de kétoconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A) a entraîné une augmentation de 26 % de la C_{max} de ZYDELIG et une augmentation de 79 % de l'ASC_{inf}, ce qui indique que ZYDELIG n'est pas un substrat sensible du CYP3A. Si les patients prennent de façon concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A, surveiller les signes de toxicité.

Autre

L'administration concomitante de médicaments qui sont des inhibiteurs de l'aldéhyde-oxydase (par ex. raloxifène) peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'idéalisisib. Aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée.

Effets de ZYDELIG sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A

Des études *in vitro* ont montré que le principal métabolite circulant était un inhibiteur irréversible du CYP3A. On s'attend donc à ce qu'un retour à l'activité normale de l'enzyme CYP3A n'intervienne que plusieurs jours après l'arrêt de l'administration de l'idéalisisib. Une étude clinique portant sur les interactions médicamenteuses a montré que l'administration concomitante de ZYDELIG et de midazolam (un substrat sensible du CYP3A) a entraîné une augmentation d'environ 140 % de la C_{max} et une augmentation d'environ 440 % de l'ASC_{inf} du midazolam. En conséquence, ZYDELIG est considéré comme un puissant inhibiteur du CYP3A. L'administration concomitante de ZYDELIG et de substrats du CYP3A (par ex. certains antiarythmiques, inhibiteurs des canaux calciques, benzodiazépines, inhibiteurs de

l'HMG-CoA réductase, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) et la warfarine) peut augmenter leurs expositions systémiques.

Il est donc recommandé de faire preuve de prudence si ZYDELIG est administré de façon concomitante avec des substrats du CYP3A à index thérapeutique étroit (par ex. alfentanil, cyclosporine, sirolimus, tacrolimus, pimozide, fentanyl, quinidine, ergotamine, dihydroergotamine).

Substrats du CYP2C8

In vitro, l'idélalisib a inhibé le CYP2C8. Aucune étude *in vivo* visant à explorer la pertinence clinique n'a été menée. Il est recommandé de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'idélalisib et de substrats du CYP2C8 à index thérapeutiques étroits (par ex. la répaglinide).

Substrats du CYP2B6, du CYP2C9 et du CYP2C19

In vitro, l'idélalisib a démontré qu'il était un inducteur potentiel du CYP2B6, du CYP2C8 et du CYP2C9 et, d'après ces résultats, il est probablement un inducteur du CYP2C19. Aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée. Il est recommandé de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de l'idélalisib et de substrats de ces enzymes à index thérapeutiques étroits (warfarine, phénytoïne, S-méphénytoïne).

Contraceptifs hormonaux

In vitro, l'idélalisib a montré qu'il était un inducteur du CYP3A4, du CYP2C9 et du UGT1A1. Toutes ces enzymes ont été impliquées dans le métabolisme de premier passage de l'éthinyl estradiol dans la paroi intestinale et le foie. Aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses n'a été menée. Toutefois, l'idélalisib peut diminuer la biodisponibilité orale de l'éthinyl estradiol, réduisant ainsi l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

Interactions médicament-aliment

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée au niveau de l'absorption quand ZYDELIG a été administré avec des aliments ou à jeun. L'idélalisib peut être administré avec ou sans aliments.

Interactions médicament-médicament à base de plantes médicinales

L'administration concomitante avec de puissants inducteurs du CYP3A, tels que le millepertuis, doit être évitée.

Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions de ZYDELIG avec des analyses en laboratoire n'ont pas été étudiées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

ZYDELIG peut être pris seul ou avec des aliments.

Le traitement doit être poursuivi tant que l'on n'observe pas de progression de la maladie ou tant qu'une toxicité inacceptable n'apparaît pas.

Dose recommandée et ajustement posologique

Leucémie lymphoïde chronique

La dose recommandée de ZYDELIG est de 150 mg administrée deux fois par jour par voie orale en association avec le rituximab (8 cycles de rituximab, le premier cycle à 375 mg/m², les cycles ultérieurs à 500 mg/m²). Pour obtenir des informations sur l'administration et l'ajustement posologique, voir la monographie de RITUXAN. Voir le [Tableau 5](#) pour les modifications posologiques de ZYDELIG.

Lymphome folliculaire

La dose recommandée de ZYDELIG est de 150 mg administrée deux fois par jour par voie orale. Voir le [Tableau 5](#) pour les modifications posologiques de ZYDELIG.

Tableau 5 Modifications posologiques pour des toxicités dues à ZYDELIG

Événement	Grade 1 ou 2	Grade 3	Grade 4
Fonction gastro-intestinale			
Diarrhée/colite	Pour un événement de grade 1, donner un antidiarrhéique (p. ex. lopéramide) et maintenir la dose de ZYDELIG. Pour un événement de grade 2, arrêter ZYDELIG et surveiller au moins toutes les semaines jusqu'au retour à un grade 1.	Arrêter ZYDELIG. Envisager l'ajout d'un anti-inflammatoire (p. ex. sulfasalazine, budésonide). Surveiller au moins toutes les semaines jusqu'au retour à un grade 1, puis reprendre ZYDELIG à 100 mg deux fois par jour.	
Fonction hématologique			
Neutropénie	Maintenir la dose de ZYDELIG.	Maintenir la dose de ZYDELIG. Surveiller la numération absolue de neutrophiles (NAN) au moins toutes les semaines.	Interrompre ZYDELIG. Surveiller la NAN au moins toutes les semaines jusqu'à ce qu'elle soit 0,5 G/L, puis reprendre ZYDELIG à 100 mg deux fois par jour.

Événement	Grade 1 ou 2	Grade 3	Grade 4
Infections			
Signes d'infection au CMV ou de virémie	Arrêter ZYDELIG chez les patients montrant des signes d'infection au CMV ou de virémie (RCP ou test antigène positifs).		
Indications de LEMP	Arrêter ZYDELIG dès le premier signe ou symptôme suggérant la présence de LEMP. ZYDELIG doit être abandonné de façon permanente chez les patients atteints de LEMP confirmée.		
Signes d'infection PCP/PJP	Arrêter ZYDELIG chez les patients montrant des signes d'infection PCP/PJP.		
Fonction hépatique			
Augmentation du taux d'ALT/AST	Maintenir la dose de ZYDELIG. Surveiller au moins toutes les semaines jusqu'à ce que le taux d'ALT/AST soit ≤ 1 x LSN.	Arrêter ZYDELIG.	Surveiller au moins toutes les semaines jusqu'à ce que le taux d'ALT/AST soit ≤ 1 x LSN, puis reprendre ZYDELIG à 100 mg deux fois par jour.
Système respiratoire			
Pneumonite	Interrompre ZYDELIG et évaluer les symptômes respiratoires : <ul style="list-style-type: none"> • En cas de suspicion de pneumonite avec étiologie non infectieuse ou d'association avec un traitement par ZYDELIG, arrêter le traitement. • En cas de pneumonite avec étiologie infectieuse avérée, surveiller jusqu'à un retour à la normale, puis reprendre ZYDELIG à 100 mg deux fois par jour. • Interrompre ZYDELIG de façon permanente chez les patients qui présentent une pneumopathie organisée. 		
Système cutané			
Éruption cutanée	Pour un événement de grade 1, maintenir la dose de ZYDELIG. Pour un événement de grade 2, arrêter ZYDELIG jusqu'au retour à un grade < 1 .	Arrêter ZYDELIG.	Surveiller au moins toutes les semaines jusqu'au retour à un grade ≤ 1 , puis reprendre ZYDELIG à 100 mg deux fois par jour.
Abréviations : ALT, alanine aminotransférase; AST, aspartate aminotransférase; CMV, cytomégalovirus; PCP/PJP, pneumonie à pneumocystis carinii/jirovecii; RCP, réaction en chaîne de la polymérase; LSN, limite supérieure de la normale			

Populations particulières

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus)

Aucun ajustement particulier de la dose n'est nécessaire pour les patients âgés (de 65 ans et plus) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Pédiatrie (patients de moins de 18 ans)

ZYDELIG n'est pas indiqué pour des patients pédiatriques de moins de 18 ans.

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose pour les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou grave (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose lors de l'instauration du traitement avec ZYDELIG chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Les patients avec des valeurs initiales d'ALT ou d'AST supérieures à 2,5 x LSN ou des valeurs de bilirubine supérieures à 1,5 x LSN ont été exclus des essais clés. On ne dispose pas de données suffisantes pour faire des recommandations posologiques aux patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Dose omise

Si un patient oublie de prendre une dose de ZYDELIG dans les 6 heures suivant la prise habituelle, le patient doit prendre ZYDELIG le plus tôt possible, puis prendre la dose suivante de ZYDELIG au moment prévu initialement.

Si un patient oublie de prendre une dose de ZYDELIG plus de 6 heures après la dose habituelle, il doit s'abstenir de prendre la dose oubliée, mais doit reprendre l'horaire habituel de prise de la dose.

SURDOSAGE

En cas de surdosage, il faut surveiller l'apparition de manifestations toxiques chez le patient. Le traitement d'un surdosage avec ZYDELIG comporte des mesures de soutien générales, notamment la prise des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient.

<p>Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné de médicament, veuillez communiquer avec votre centre antipoison régional.</p>
--

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'idélalisib inhibe sélectivement la kinase PI3K, qui est hyperactive dans les tumeurs malignes à cellules B et occupe une place centrale dans les multiples voies de signalisation qui entraînent la prolifération, la survie, le homing et la rétention de cellules malignes dans les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse. L'idélalisib est un inhibiteur sélectif de

l'adénosine-5'-triphosphate (ATP) qui se lie au domaine catalytique de la PI3K , ce qui entraîne l'inhibition de la phosphorylation du deuxième messenger lipidique essentiel, le phosphatidylinositol (PIP) et la prévention de la phosphorylation de l'Akt.

L'idélalisib induit l'apoptose et inhibe la prolifération des lignées cellulaires dérivées de cellules B malignes et des cellules de la tumeur primitive. L'idélalisib inhibe le homing et la rétention des cellules B malignes dans le micro-environnement tumoral, y compris dans les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse.

Pharmacodynamique

Effets sur l'électrocardiogramme :

L'effet de l'idélalisib à des doses thérapeutiques (150 mg) et suprathérapeutiques (400 mg) sur l'intervalle QTc a été évalué lors d'une étude croisée contrôlée par placebo et témoin positif (moxifloxacine 400 mg) chez 40 sujets en bonne santé. Aucun changement significatif de l'intervalle QTc corrigé en fonction de la valeur initiale, selon la méthode de correction Fridericia (QTcF) (c.-à-d. 10 ms), n'a été observé.

Lymphocytose :

Au début du traitement par ZYDELIG, une augmentation temporaire du nombre de lymphocytes (c.-à-d. augmentation de 50 % par rapport au début de l'étude et supérieure au nombre absolu de lymphocytes de 5 000/mcL) a été observée. L'apparition d'une lymphocytose isolée se produit généralement pendant les deux premières semaines d'un traitement par ZYDELIG. Cette lymphocytose observée est un effet pharmacodynamique et ne devrait pas être considérée comme une maladie évolutive en l'absence d'autres résultats cliniques.

Pharmacocinétique

Absorption :

Suite à l'administration par voie orale d'une dose unique de 400 mg d'idélalisib, des concentrations plasmatiques maximales ont été observées entre 2 et 4 heures après l'administration de la dose après un repas, et entre 0,5 et 1,5 heures à jeun.

La C_{max} et l'ASC de l'idélalisib n'ont pas augmenté aussi vite que la dose.

Distribution :

93 à 94 % de l'idélalisib est lié aux protéines plasmatiques humaines à des concentrations observées cliniquement. Le rapport moyen entre le sang et le plasma était d'environ 0,5.

Métabolisme et élimination :

L'idélalisib est principalement métabolisé par l'intermédiaire de l'aldéhyde-oxydase et, dans une moindre mesure, par l'intermédiaire du CYP3A et de l'UGT1A4. Le principal et unique

métabolite circulant, le GS-563117, est inactif contre la PI3K , mais est un puissant inhibiteur du CYP3A.

La demi-vie d'élimination terminale de l'idélalisib est de 8,2 heures après l'administration de l'idélalisib par voie orale et à raison de 150 mg deux fois par jour. Suite à l'administration d'une dose orale unique de 150 mg d'idélalisib marqué au [¹⁴C], environ 78 % et 15 % étaient excrétés dans les selles et l'urine, respectivement.

Interactions médicament-médicament

In vitro, l'idélalisib a inhibé les activités de transport du BCRP, OATP1B1 et OATP1B3. Une étude clinique sur les interactions médicamenteuses a été menée avec la rosuvastatine, un substrat sensible de ces transporteurs. L'administration concomitante de ZYDELIG à 150 mg deux fois par jour et d'une dose unique de rosuvastatine a donné lieu à des expositions plasmatiques à la rosuvastatine (IC de 90 % de l'ASC : 87, 121) comparables à celles observées en l'absence de ZYDELIG, démontrant ainsi qu'il n'y a aucune inhibition *in vitro* du BCRP, OATP1B1/1B3 pertinente sur le plan clinique.

L'idélalisib a inhibé l'activité de transport du P-gp *in vitro*. Lors d'une étude clinique sur les interactions médicamenteuses, les expositions plasmatiques à la digoxine (ASC et C_{max}) ont été comparables lorsqu'une dose unique de digoxine était administrée, en monothérapie ou en association avec ZYDELIG à 150 mg deux fois par jour, suggérant qu'il n'y a aucune inhibition du P-gp par ZYDELIG pertinente sur le plan clinique ni d'impact sur la pharmacocinétique de la digoxine (IC de 90 % de l'ASC : 98, 111). Un risque d'inhibition du P-gp dans le tube digestif, qui pourrait entraîner une exposition accrue à des substrats sensibles du P-gp intestinal (tels que le dabigatran etexilate), ne peut pas être exclu.

L'idélalisib n'est pas un inhibiteur des enzymes du métabolisme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C, CYP2D6, CYP3A ou UGT1A1, ni des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ou OCT2.

Le GS-563117 est un inhibiteur du CYP3A qui s'appuie sur son mécanisme d'action ($K_I = 0,18 \mu\text{M}$, $k_{\text{inact}} = 0,033 \text{ min}^{-1}$). Le GS-563117 n'est pas un inhibiteur des enzymes du métabolisme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C, CYP2D6 ou UGT1A1, ni des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ou OCT2.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie :

La pharmacocinétique de l'idélalisib n'a pas fait l'objet d'études chez les patients pédiatriques.

Gériatrie :

Les analyses pharmacocinétiques de la population ont montré que l'âge n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur les expositions à l'idélalisib ou à son principal métabolite, le

GS-563117, y compris chez les patients gériatriques (âgés de 65 ans et plus) par rapport aux sujets plus jeunes.

Groupes ethniques :

Les analyses pharmacocinétiques de la population ont montré que le groupe ethnique n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur les expositions à l'idélalisib ou à son principal métabolite, le GS-563117.

Sexe :

Les analyses pharmacocinétiques de la population ont montré que le sexe n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur les expositions à l'idélalisib ou à son principal métabolite, le GS-563117.

Insuffisance hépatique :

Une étude portant sur la pharmacocinétique et l'innocuité de l'idélalisib a été réalisée chez des volontaires en bonne santé et chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou grave (classe C de Child-Pugh). Suite à l'administration d'une dose unique de 150 mg, aucun changement cliniquement pertinent dans les expositions plasmatiques à l'idélalisib ou à son principal métabolite, le GS-563117, n'a été observé comparativement aux volontaires du groupe témoin en bonne santé.

Insuffisance rénale :

Une étude portant sur la pharmacocinétique et l'innocuité de l'idélalisib a été réalisée chez des volontaires en bonne santé et des volontaires présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine estimée entre 15 et 29 mL par min.). Suite à l'administration d'une dose unique de 150 mg, aucun changement cliniquement pertinent dans les expositions plasmatiques à l'idélalisib ou à son principal métabolite, le GS-563117, n'a été observé chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave comparativement aux volontaires en bonne santé.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température inférieure à 30 °C (86 °F).

- Distribuer uniquement dans le contenant original.
- Ne pas utiliser si le joint d'étanchéité du flacon est brisé ou manquant.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas de consignes particulières de manipulation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

ZYDELIG est offert sous forme de comprimés. Chaque comprimé contient 100 ou 150 mg d'idéalisib. Les comprimés renferment également les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, glycolate d'amidon sodique et stéarate de magnésium.

Les comprimés de 150 mg sont recouverts d'une pellicule contenant de l'oxyde de fer rouge, du polyéthylène glycol, du talc, de l'alcool polyvinylique et du dioxyde de titane. Les comprimés de ZYDELIG 150 mg sont des comprimés pelliculés de couleur rose, de forme ovale, portant l'inscription gravée « GSI » d'un côté et « 150 » de l'autre. Chaque flacon contient 60 comprimés pelliculés et une spirale en polyester et est doté d'une fermeture de sécurité-enfants.

Les comprimés de 100 mg sont recouverts d'une pellicule contenant du substrat d'aluminium jaune soleil FCF (AD&C jaune n° 6), du polyéthylène glycol, du talc, de l'alcool polyvinylique et du dioxyde de titane. Les comprimés de ZYDELIG 100 mg sont des comprimés pelliculés, de couleur orange, de forme ovale, portant l'inscription gravée « GSI » d'un côté et « 100 » de l'autre. Chaque flacon contient 60 comprimés pelliculés et une spirale en polyester et est doté d'une fermeture de sécurité-enfants.

PARTIE II. RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

ZYDELIG (idélalisib), indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un lymphome folliculaire ayant déjà reçu au moins deux régimes thérapeutiques systémiques et réfractaires à la fois au rituximab et à un agent alkylant, a obtenu une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'essais permettant d'attester de son avantage clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de cette autorisation.

ZYDELIG (idélalisib), indiqué en association avec le rituximab pour le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique récidivante (LLC), bénéficie d'une autorisation de commercialisation sans conditions.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

ZYDELIG est le nom commercial de l'idélalisib, un inhibiteur à petite molécule, sélectif de l'isoforme de la phosphatidylinositol 3-kinase p110 (PI3K).

Les comprimés de ZYDELIG sont destinés à une administration orale. Chaque comprimé contient 150 mg d'idélalisib ou 100 mg d'idélalisib. Les comprimés renferment également les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, glycolate d'amidon sodique et stéarate de magnésium. Les comprimés de 150 mg sont recouverts d'une pellicule contenant de l'alcool polyvinylique, du polyéthylène glycol, du dioxyde de titane, du talc et de l'oxyde de fer rouge. Les comprimés de 100 mg sont recouverts d'une pellicule contenant de l'alcool polyvinylique, du polyéthylène glycol, du dioxyde de titane, du talc et du substrat d'aluminium jaune soleil FCF.

Substance pharmaceutique

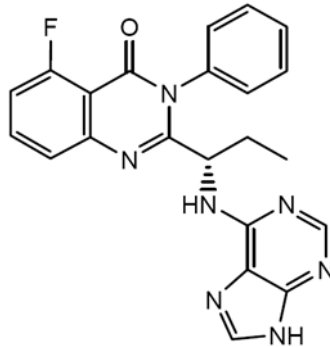
Nom commun : idélalisib

Nom chimique : 5-fluoro-3-phenyl-2-[(1S)-1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]quinazolin-4(3H)-one

Formule empirique : C₂₂H₁₈FN₇O

Masse moléculaire : 415,42

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : solide de couleur blanche à blanc cassé

Solubilité : de < 0,1 mg/mL (à un pH compris entre 5 et 7) à plus de 1 mg/mL (à un pH de 2 dans les conditions ambiantes)

ESSAIS CLINIQUES

Leucémie lymphoïde chronique

AC

L'étude clé sur la LLC était une étude à répartition aléatoire, en double insu et contrôlée par placebo, menée chez 220 patients atteints d'une LLC récidivante qui nécessitaient un traitement mais n'étaient pas considérés comme candidats à une chimiothérapie cytotoxique d'après l'un des critères suivants : indice CIRS (Cumulative Illness Rating Score; échelle du pointage cumulatif des maladies)* > 6; ClCr estimée < 60 mL/min.; neutropénie de grade 3 ou thrombocytopénie de grade 3 résultant d'effets myélotoxiques d'un traitement antérieur avec des agents cytotoxiques. Les sujets ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1 afin de recevoir 8 cycles de rituximab (premier cycle à 375 mg/m², cycles suivants à 500 mg/m²) en association avec un placebo oral deux fois par jour ou avec ZYDELIG 150 mg deux fois par jour, jusqu'à ce que la maladie progresse ou qu'une toxicité inacceptable apparaisse.

L'âge médian était de 71 ans (plage : 47 à 92 ans) avec 78,2 % des sujets qui étaient âgés de plus de 65 ans, 65,5 % étaient de sexe masculin, 90,0 % étaient de race blanche, 64,5 % présentaient un stade III ou IV de Rai et 55,9 % présentaient un stade C de Binet. Les sujets avaient un indice CIRS médian de 8; 81 (36,8 %) souffraient de comorbidités cardiaques, 114 (51,8 %) de comorbidités respiratoires, 87 (39,5 %) de comorbidités rénales et 93 (42,3 %) de comorbidités endocriniennes ou métaboliques. Deux cent six sujets (93,6 %) présentaient au moins 3 organes atteints de comorbidités et 82 (37,3 %) souffraient de comorbidités graves (indice de 3 ou plus, quel que soit le système). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3,0 (plage : 1 à 12). Presque tous les sujets (95,9 %) avaient reçu antérieurement un traitement avec des anticorps monoclonaux anti-CD20. Les régimes thérapeutiques antérieurs les plus fréquents (> 15 %) étaient : bendamustine + rituximab (98 sujets, 44,5 %), fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (75 sujets, 34,1 %), rituximab en monothérapie (67 sujets, 30,5 %), fludarabine + rituximab (37 sujets, 16,8 %) et chlorambucil (36 sujets, 16,4 %). La plupart des sujets présentaient des facteurs cytogénétiques de mauvais pronostic : 43,2 % présentaient une délétion 17p et/ou une mutation du gène *TP53*, et 83,6 % avaient un gène *IGHV* non muté.

Le paramètre principal était la survie sans progression (SSP), définie comme l'intervalle entre la répartition aléatoire et la première documentation d'une maladie évolutive (ME) définitive ou le décès, quelle qu'en soit la cause; la progression définitive de la maladie était basée sur les critères standard autres que la lymphocytose seule. Les autres résultats d'efficacité comprenaient le taux de réponse globale (TRG), le taux de réponse ganglionnaire et la survie globale (SG). Les analyses principales de la survie sans progression, du taux de réponse globale et du taux de réponse ganglionnaire étaient basées sur une évaluation par un comité d'examen indépendant (CEI).

* L'indice CIRS (références) est un indice permettant d'évaluer le fardeau médical des comorbidités avec des scores totaux allant de 0 à une valeur théorique maximale de 56, les scores les plus élevés indiquant un nombre (ou niveau de gravité) plus élevé des comorbidités. Les comorbidités individuelles sont évaluées dans 14 systèmes organiques; chaque comorbidité est cotée de 1 à 4. S'il y a plus d'une comorbidité dans un système organique, seule celle dont le score est le plus élevé sera comptabilisée dans le score CIRS total. Les affections les plus couramment observées comme étant liées à la LLC (c.-à-d. cytopénie ou hypogammaglobulinémie) ne doivent pas être comptabilisées.

L'essai a été arrêté pour l'efficacité à la suite de la première analyse intermédiaire prédéterminée. Les résultats de la deuxième analyse intermédiaire ont continué à démontrer une amélioration statistiquement significative apportée par l'association ZYDELIG + rituximab par rapport à l'association placebo + rituximab en ce qui concerne le paramètre principal de la survie sans progression (HR : 0,18, $p < 0,0001$; voir le [Tableau 6](#)). Cette amélioration s'est révélée constante dans tous les sous-groupes prédéterminés (voir la [Figure 2](#)). Dix-neuf patients sont décédés jusqu'à la date butoir de l'analyse intermédiaire, 6 dans le groupe ZYDELIG + rituximab et 13 dans le groupe placebo + rituximab. Une amélioration statistiquement significative du taux de réponse globale (TRG) a également été observée. La courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (SSP) est présentée à la [Figure 1](#).

Tableau 6. Résultats de l'efficacité de l'étude 312-0116

		ZYDELIG + R n = 110	Placebo + R n = 110
SSP	Médiane (mois) (IC de 95 %)	NA (10,7, NA)	5,5 (3,8, 7,1)
	Rapport de risques (IC de 95 %)	0,18 (0,10, 0,32)	
	Valeur p	< 0,0001 †	
TRG*, n (%)		82 (74,5 %)	16 (14,5 %)
	Rapport de cotes (IC de 95 %)	17,28 (8,66, 34,46)	
	Valeur p	< 0,0001 †	

R : rituximab; SSP : survie sans progression; NA : non atteint

* Le taux de réponse globale (TRG) est défini comme étant la proportion de sujets ayant obtenu une réponse complète ou une réponse partielle selon les critères définis par Hallek (2008) et modifiés par Cheson.

† Valeurs p réelles : pour la survie sans progression, $p = 6 \times 10^{-11}$; pour le taux de réponse globale, $p = 6,3 \times 10^{-19}$.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par un comité d'examen indépendant

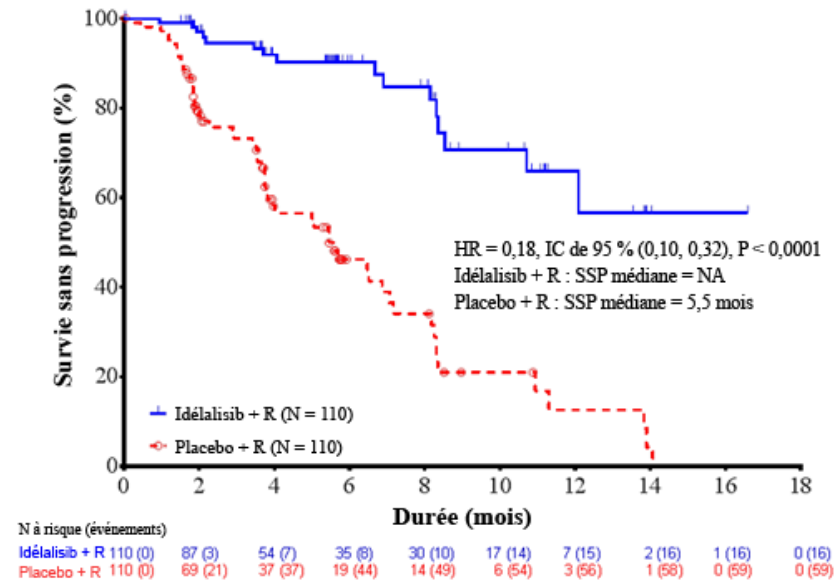
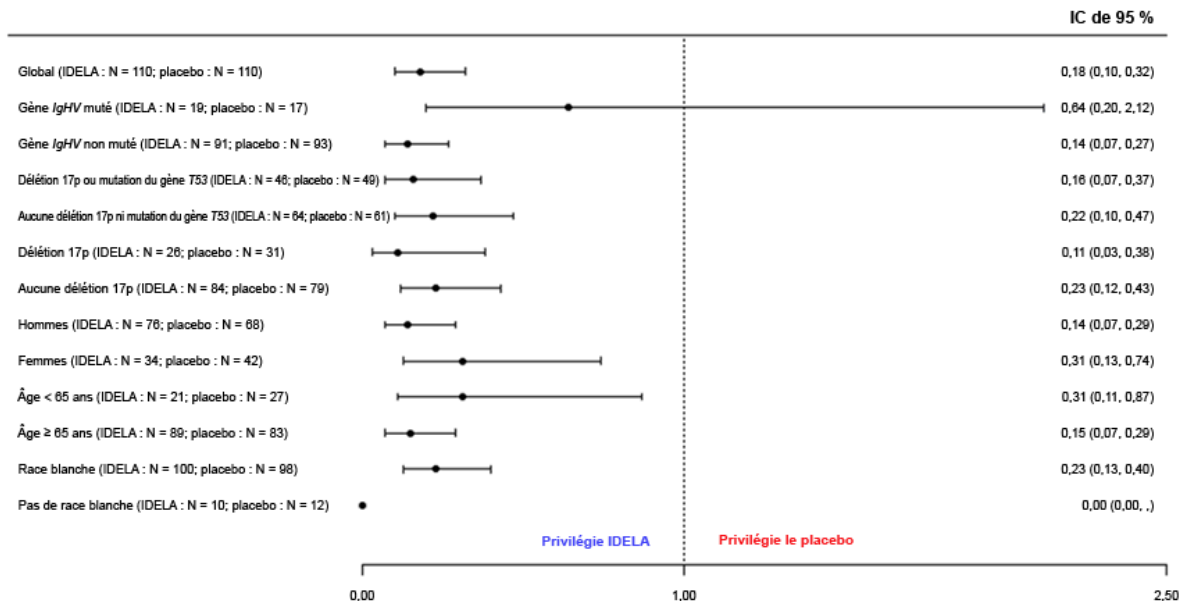


Figure 2. Graphique de type « forest plot » de la survie sans progression parmi les sous-groupes privilégiant l'association ZYDELIG + rituximab



AC-C

Lymphome folliculaire

L'innocuité et l'efficacité de ZYDELIG ont été évaluées lors d'un essai clinique multicentrique à un seul groupe de traitement (étude 101-09) qui incluait 72 patients atteints d'un lymphome folliculaire en échec ou en rechute dans les 6 mois suivant à la fois un traitement avec rituximab et un agent alkylant (pris séparément ou en association). Les sujets ont reçu ZYDELIG 150 mg deux fois par jour administré par voie orale jusqu'à la progression avérée de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. La réponse tumorale a été évaluée selon les critères de réponse révisés pour les lymphomes malins définis par un l'International Working Group. Le paramètre d'évaluation principal était le taux de réponse globale (TRG) évalué par le comité d'examen indépendant CEI dont un résumé est présenté au [Tableau 7](#).

L'âge médian était de 62 ans (plage de 33 à 84), 54 % des patients étaient de sexe masculin et 90 % étaient d'origine caucasienne. Au moment de l'admission, 92 % des patients présentaient un indice de performance ECOG initial de 0 ou 1. La durée médiane depuis le diagnostic était de 4,7 ans et le nombre médian de traitements antérieurs était de 4 (plage de 2 à 12). Les schémas d'association antérieurs les plus fréquents étaient R-CHOP (49 %), BR (50 %) et R-CVP (28 %). Au départ, 33 % des patients présentaient une atteinte extraganglionnaire et 26 % une atteinte de la moelle osseuse. Vingt et un patients (23,2 %) ont eu une maladie classée au grade 1, 39 (54,2 %) ont eu une maladie classée au grade 2 et 12 (16,7 %) ont une maladie classée au grade 3a.

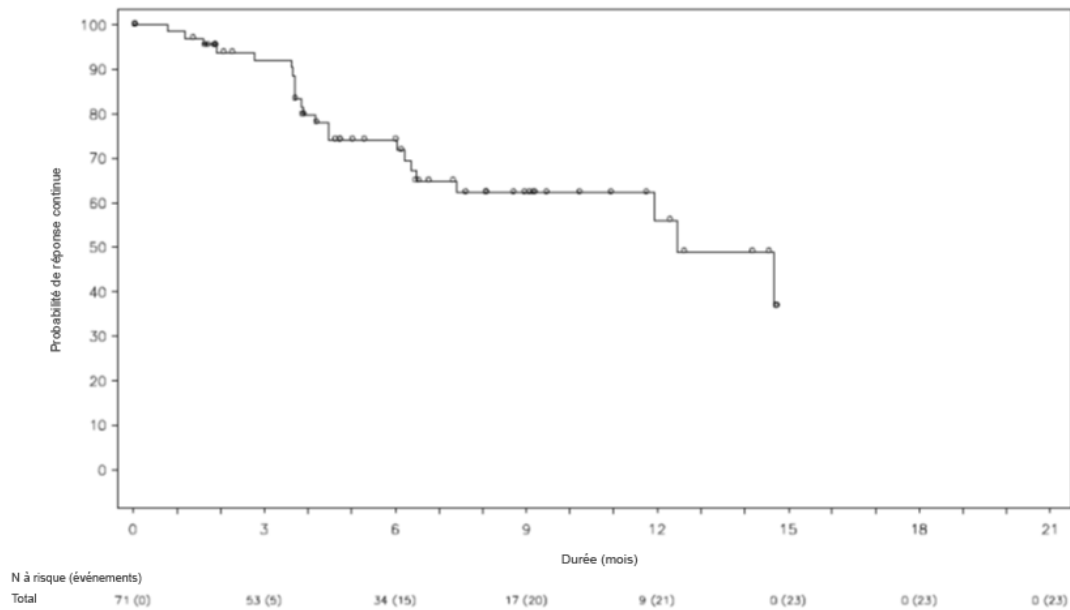
Tableau 7. Taux de réponse globale (TGR) chez les sujets atteints d'un lymphome folliculaire

	Nombre de sujets (%) N = 72
Réponse globale (TRG)*	39 (54,2)
IC de 95 %	(42, 66)
Catégorie de réponse*	
RC	6 (8,3)
RP	33 (45,8)

* Réponse telle que déterminée par un comité d'examen indépendant (CEI) où TRG = réponse complète (RC) + réponse partielle (RP).

La durée de réponse médiane n'a pas pu être estimée à cause de l'immaturation des données (voir la [Figure 3](#)). Parmi les sujets qui n'ont pas répondu, 24 (33,3 %) avaient une maladie stable, 8 (11,1 %) avaient une maladie évolutive et 1 (1,4 %) n'était pas évaluable.

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la durée de réponse évaluée par le comité d'examen indépendant (CEI)



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

L'idélalisib inhibe de manière sélective la kinase PI3K, qui est hyperactive dans les tumeurs malignes à cellules B et occupe une place centrale dans les multiples voies de signalisation qui entraînent la prolifération, la survie, le homing et la rétention de cellules malignes dans les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse. L'idélalisib est un inhibiteur sélectif de l'adénosine-5'-triphosphate (ATP) qui se lie au domaine catalytique de la PI3K, ce qui entraîne l'inhibition de la phosphorylation du deuxième messenger lipidique essentiel, le phosphatidylinositol (PIP) et la prévention de la phosphorylation de l'Akt.

L'idélalisib induit l'apoptose et inhibe la prolifération des lignées cellulaires dérivées de cellules B malignes et des cellules de la tumeur primitive. L'idélalisib inhibe le homing et la rétention des cellules B malignes dans le micro-environnement tumoral, y compris dans les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse.

PHARMACOLOGIE DE L'INNOCUITÉ

TOXICOLOGIE

Carcinogénèse

Le potentiel de cancérogénicité de l'idélalisib a été évalué lors d'une étude de 26 semaines chez des souris transgéniques RasH2 et lors d'une étude de 2 ans chez des rats. L'idélalisib n'était pas cancérogène à des expositions pouvant atteindre 1,4 et 7,9 fois (par ASC) chez les souris mâles et femelles respectivement, comparativement à l'exposition chez des patients présentant des malignités hématologiques à qui a été administrée la dose recommandée de 150 mg deux fois par jour. Une augmentation des tumeurs des cellules des îlots pancréatiques liée à la dose a été observée à faible incidence chez les rats mâles à des expositions pouvant atteindre 0,4 fois par ASC par rapport à l'exposition humaine à la dose recommandée; une conclusion similaire n'a pas été observée chez les rats femelles à une marge d'exposition de 0,62 fois.

Mutagenèse

L'idélalisib n'a pas induit de mutations lors du test de mutation génique sur bactéries (test d'Ames), n'a pas été clastogène lors de l'essai d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur lymphocytes de sang périphérique humain. L'idélalisib a été génotoxique chez des rats mâles lors d'un essai *in vivo* du micronoyau à la dose la plus élevée de 2 000 mg/kg.

Toxicité chronique

Chez les rats et les chiens, le foie (nécrose hépatocellulaire), les tissus lymphoïdes (déplétion lymphoïde) et le système reproducteur mâle (hypospermatogénèse) ont été identifiés comme organes/tissus cibles de toxicité lors d'études menées jusqu'à 26 semaines sur des rats et 39 semaines sur des chiens. Chez les chiens, des augmentations des taux de transaminases sériques ont été corrélés avec la nécrose hépatique lors d'études menées jusqu'à 4 semaines; les changements semblaient être transitoires et n'ont pas été observés à la suite d'une administration chronique. Les changements observés au niveau des tissus lymphoïdes (rate, thymus, plaques de Peyer) résultaient d'une activité pharmacologique exagérée de l'idélalisib.

Chez les rats et les chiens, les changements au niveau des organes/tissus cibles étaient partiellement ou totalement réversibles après une période de récupération sans administration de doses. Chez les rats, ces changements se sont produits à des niveaux de dose où l'exposition plasmatique à l'idélalisib était plus élevée que celle observée cliniquement chez des patients prenant de l'idélalisib à raison de 150 mg deux fois par jour (2,5 fois d'après l'ASC). Chez les chiens, ces changements ont été constatés à des niveaux plasmatiques inférieurs à ceux observés chez l'humain (0,25 fois d'après l'ASC).

Le principal métabolite de l'idélalisib, le GS-563117, n'a pas été qualifié pour des études toxicologiques non cliniques à doses répétées. L'exposition des rats et des chiens au

GS-563117 lors d'études sur la toxicité chronique était inférieure à celle observée cliniquement chez les patients qui prenaient l'idélalisib à raison de 150 mg deux fois par jour.

Pharmacologie de l'innocuité

Aucun effet aigu lié à l'idélalisib sur la fonction du SNC n'a été observé chez les rats, à des doses pouvant aller jusqu'à 150 mg/kg (environ 9,2 fois l'exposition chez l'humain d'après la C_{max}).

L'idélalisib n'a pas engendré d'effets indésirables aigus sur la fonction cardiovasculaire ou respiratoire chez les chiens, à des doses pouvant aller jusqu'à 20 mg/kg (environ 4,1 fois l'exposition chez l'humain d'après la C_{max}). Aucune prolongation de l'intervalle QT_c liée au traitement n'a été observée à quelque dose que ce soit.

Toxicologie du système reproductif

Chez des rates gravides traitées avec de l'idélalisib à raison de 25, 75 ou 150 mg/kg/jour pendant 12 jours (jours de gestation 6 à 17), une perte après l'implantation, des poids moyens des fœtus plus faibles et des variations dans le développement du squelette ont été observés à 75 et 150 mg/kg/jour (12 fois l'exposition humaine d'après l'ASC).

L'idélalisib était embryotoxique et tératogénique à des niveaux de doses induisant une toxicité maternelle chez le rat. La toxicité maternelle a été démontrée par des diminutions dose-dépendantes dans les gains de poids corporel des mères. Les résultats développementaux dose-dépendants incluaient une incidence plus élevée de la perte après l'implantation, une diminution du nombre de fœtus viables et une diminution du poids corporel moyen des fœtus. Les malformations externes dose-dépendantes comprenaient celles d'origine squelettique cohérentes avec une agénésie vertébrale et des queues courtes. Les malformations externes supplémentaires comprenaient des cas isolés d'hydrocéphalie et de microphthalmie qui sont survenus sur des fœtus distincts, issus de portées différentes.

Fertilité

Le système reproducteur mâle a été un organe cible de la toxicité à l'idélalisib, à la fois chez les rats et chez les chiens. L'idélalisib peut altérer la fertilité des humains. Chez les rats mâles traités avec l'idélalisib à 25, 50 ou 100 mg/kg/jour pendant 10 semaines, des diminutions de poids de l'épididyme et des testicules ont été observées, mais sans aucun effet indésirable sur les paramètres d'accouplement et de fertilité, et sans dégénérescence ou perte dans la spermatogenèse (7,8 fois l'exposition humaine d'après l'ASC).

Phototoxicité

Les résultats de l'essai *in vitro* de phototoxicité de 3T3 NRU n'ont pas été concluants pour l'idélalisib en raison d'une cytotoxicité survenue au cours de l'essai. Le GS-563117 peut induire une phototoxicité en cas d'exposition aux UVA.

BIBLIOGRAPHIE

1. Furman R, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2014; DOI: 10.1056/NEJMoa1315226.
2. Gopal A, et. al. PI3K Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *N Engl J Med* 2014; DOI: 10.1056/NEJMoa1314583.
3. Extermann M. Measuring Comorbidity in Older Cancer Patients. *Eur J of Cancer* 2000, 36, 453-471.
4. Parmelee P, et al. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a Geriatric Residential Population. *J Amer Geriat Soc* 1995, 43:130-137.

PARTIE III. RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

PrZYDELIG^{MD} Comprimés (idélalisib)

ZYDELIG (idélalisib), indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un lymphome folliculaire ayant déjà reçu au moins deux régimes thérapeutiques systémiques et réfractaires à la fois au rituximab et à un agent alkylant, a obtenu une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'essais permettant d'attester de son avantage clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de cette autorisation.

ZYDELIG (idélalisib), indiqué en association avec le rituximab pour le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique récidivante (LLC) bénéficie d'une autorisation de commercialisation sans conditions.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une forme d'autorisation de commercialisation accordée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses** sur l'efficacité clinique à la suite d'un examen de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés en vertu de la politique de Santé Canada sur les AC-C sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilite. Ils ont démontré des avantages prometteurs, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable d'après une évaluation de leurs risques et de leurs avantages. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont fourni la preuve que leur profil avantages/risques était sensiblement meilleur que celui des thérapies existantes. Santé Canada autorise l'accès à ce produit à la condition que les promoteurs procèdent à des essais cliniques supplémentaires pour vérifier l'avantage escompté à l'intérieur d'un échéancier convenu.

Le présent feuillet constitue la partie III de la monographie de produit en trois parties, publiée lorsque la mise en marché de ZYDELIG a été approuvée au Canada et s'adresse plus particulièrement aux consommateurs. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et n'inclut pas tous les renseignements pertinents concernant ZYDELIG. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Utilisation du médicament :

ZYDELIG est utilisé chez les adultes pour traiter certains types de cancers du sang :

- **Leucémie lymphoïde chronique (LLC) :** ZYDELIG est utilisé en association avec le rituximab pour traiter les patients atteints de LLC précédemment traités pour leur cancer.
- **Lymphome folliculaire :** ZYDELIG est utilisé en monothérapie pour traiter un lymphome folliculaire chez des patients précédemment traités (au moins deux fois) pour leur cancer et qui n'ont pas répondu à la fois au rituximab et à un agent alkylant.

L'innocuité et l'efficacité de ZYDELIG sont inconnues chez les enfants de moins de 18 ans.

Mode d'action du médicament :

ZYDELIG contient de l'idélalisib, qui appartient à un groupe de médicaments appelés agents antinéoplasiques. Il affecte la croissance des globules blancs cancéreux, provoquant leur mort.

Contre-indications :

Ne prenez pas ZYDELIG :

- comme premier médicament pour traiter la LLC ou comme premier ou second médicament pour traiter un lymphome folliculaire.
- si vous êtes allergique à l'idélalisib ou à n'importe quel ingrédient médicamenteux de la formulation.

Ingrédients médicamenteux :

Idélalisib

Ingrédients non médicamenteux :

Croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, polyvinyl alcoolique, glycolate d'amidon sodique, talc et dioxyde de titane.

Les comprimés de 100 mg (de couleur orange) sont recouverts d'une pellicule contenant du substrat d'aluminium jaune soleil FCF (AD&C jaune n° 6), du polyéthylène glycol, du talc, de l'alcool polyvinylique et du dioxyde de titane.

Les comprimés de 150 mg (de couleur rose) sont recouverts d'une pellicule contenant de l'oxyde de fer rouge, du polyéthylène glycol, du talc, de l'alcool polyvinylique et du dioxyde de titane.

Forme posologique :

Comprimés : 100 mg, 150 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

ZYDELIG ne doit être prescrit que par un médecin qualifié et expérimenté dans l'emploi de médicaments anticancéreux.

Des antibiotiques doivent être pris pour prévenir l'apparition d'un type de pneumonie appelé pneumocystis et l'apparition d'une infection virale appelée cytomégalovirus doit être surveillée durant votre traitement par ZYDELIG pendant 2 à 6 après l'arrêt de votre traitement.

Les effets secondaires graves sont les suivants :

- Infections graves susceptibles d'entraîner le décès
- Insuffisance hépatique
- Diarrhée ou colite grave susceptible d'entraîner le décès
- Troubles pulmonaires graves susceptibles d'entraîner le décès
- Réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, susceptibles d'entraîner le décès

AVANT et PENDANT le traitement avec ZYDELIG, consultez votre médecin ou votre pharmacien :

- si vous avez une infection.

Des infections graves peuvent survenir durant votre traitement par ZYDELIG. Votre médecin vous prescrira un médicament et analysera votre sang afin de réduire certains risques d'infections.

- si vous observez ou si quelqu'un d'autre observe les symptômes suivants chez vous : difficulté à trouver vos mots, maladresse des membres, chutes ou faiblesse, maux de tête,

troubles de vision, difficultés avec la mémoire, confusion ou changements de personnalité ou d'humeur.

Ces symptômes peuvent être attribuables à une infection cérébrale très rare, mais grave, qui peut s'avérer mortelle (leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP).

- si vous avez des problèmes de foie.

Avant et pendant le traitement avec ZYDELIG, vous devrez subir des analyses sanguines pour vérifier le bon fonctionnement de votre foie. Il se peut que votre médecin décide d'arrêter définitivement ou d'interrompre momentanément votre traitement pour permettre à votre foie de se rétablir avant de reprendre le traitement à une dose inférieure.

- si vous souffrez de diarrhée grave.

La diarrhée est fréquente lors de la prise de ZYDELIG et peut parfois être grave. Informez immédiatement votre médecin si vous avez une augmentation de 4 selles de plus dans une journée. Demandez à votre médecin quels sont les médicaments que vous pouvez prendre pour traiter votre diarrhée.

- si vous avez des problèmes pulmonaires ou respiratoires.

Votre médecin pourrait effectuer des tests pour vérifier vos poumons si vous éprouvez des problèmes respiratoires pendant le traitement avec ZYDELIG. Informez immédiatement votre médecin en cas d'apparition ou d'aggravation d'une toux, d'essoufflement, de difficulté à respirer ou de sifflement.

- si vous souffrez d'autres troubles de santé.

Vous pourriez devenir sensible au soleil pendant la prise de ZYDELIG. Il est recommandé de minimiser l'exposition à la lumière du soleil tant que vous ne savez pas comment vous réagissez.

Vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir :

ZYDELIG peut nuire à l'enfant à naître. Les femmes susceptibles de devenir enceinte doivent utiliser une méthode contraceptive fiable pendant le traitement avec ZYDELIG et pendant 1 mois après l'arrêt du traitement. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les méthodes contraceptives qui vous conviennent. Avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte pendant le traitement avec ZYDELIG.

Vous allaitez ou prévoyez de le faire : Vous ne devez pas allaiter pendant un traitement avec ZYDELIG.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machinerie :

Avant d'accomplir des tâches qui requièrent une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à ZYDELIG. Si vous êtes sujet à des étourdissements, des troubles de la concentration ou de

la somnolence, vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner de la machinerie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels, ou si vous avez recours à des médecines alternatives.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec ZYDELIG :

- carbamazépine, phénytoïne (utilisées pour prévenir les convulsions);
- rifampicine (utilisée pour prévenir et traiter la tuberculose et d'autres infections);
- millepertuis (*Hypericum perforatum*, un remède à base de plantes utilisé pour la dépression et l'anxiété);
- alfentanil, fentanyl (utilisés pour soulager la douleur);
- cyclosporine, sirolimus, tacrolimus (utilisés pour contrôler la réponse immunitaire de votre organisme après une greffe d'organe);
- dihydroergotamine, ergotamine (utilisées pour traiter la migraine);
- pimozide (utilisé pour traiter certaines maladies affectant votre façon de penser, de ressentir ou de vous comporter);
- quinidine (utilisée pour corriger les battements de cœur irréguliers).

USAGE INDIQUÉ DU MÉDICAMENT

Il est très important de consulter votre médecin régulièrement pendant que vous prenez ZYDELIG.

Vous ne devez pas modifier ou arrêter votre traitement sans consulter d'abord votre médecin.

Prenez ZYDELIG tous les jours, exactement comme votre médecin l'a prescrit. Suivez les directives de votre médecin, telles qu'inscrites sur l'étiquette. Établissez un horaire de prise de la dose et respectez-le soigneusement.

ZYDELIG peut être pris seul ou avec des aliments.

Ne prenez que les médicaments prescrits expressément pour vous. Ne donnez ZYDELIG à personne d'autre et

ne prenez pas de médicaments prescrits à quelqu'un d'autre.

Posologie habituelle pour adultes :

Leucémie lymphoïde chronique : Un comprimé à 150 mg, pris deux fois par jour en association avec le rituximab. Votre médecin décidera de la dose de rituximab qui vous convient.

Lymphome folliculaire : Un comprimé de 150 mg pris deux fois par jour.

Votre médecin pourrait réduire votre dose de ZYDELIG à 100 mg deux fois par jour si vous présentez des effets secondaires.

Surdosage :

En cas de surdosage du médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé (votre médecin par exemple), le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose omise :

Il est important que vous n'omettiez aucune dose. Si vous avez oublié de prendre une dose de ZYDELIG et que moins de 6 heures se sont écoulées depuis le moment où vous prenez habituellement ZYDELIG, prenez la dose omise (oubliée) immédiatement. Si plus de 6 heures se sont écoulées depuis le moment où vous prenez habituellement ZYDELIG, attendez alors l'heure de la prochaine dose. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous n'êtes pas certain de ce que vous devez faire.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires de ZYDELIG peuvent inclure :

- diarrhée, nausées, vomissements;
- brûlures d'estomac, douleurs à l'estomac, diminution de l'appétit;
- plaies/ulcères dans la bouche et/ou sur les lèvres;
- maux de tête;
- fatigue;
- troubles du sommeil;
- congestion nasale, rhumes, infections des sinus, bronchite, toux;
- éruption cutanée;
- fièvre, frissons;
- sueurs nocturnes;
- douleurs musculaires.

ZYDELIG peut provoquer des résultats de tests sanguins anormaux. Votre médecin décidera quand réaliser des tests sanguins et interprétera les résultats.

En cas d'inquiétudes concernant des effets secondaires ci-dessus ou d'autres effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si l'un de ces effets vous affecte gravement, informez votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptômes / Effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Très courants	Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte de l'appétit			
Très courants	Diarrhée ou colite grave : nombre accru des selles, selles liquides ou sanglantes, douleurs à l'estomac et/ou crampes			
Très courants	Faibles taux de neutrophiles dans le sang : fièvre, frissons ou sueurs ou tout signe d'infection			
Très courant <u>Des infections graves peuvent être fatales. Prenez immédiatement</u>	Infections graves : fièvre, sueurs ou frissons, toux ou symptômes pseudogrippaux, respiration rapide, essoufflement, présence de sang dans les			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptômes / Effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
<u>contact avec votre professionnel de la santé pour lui signaler tout symptôme d'infection.</u>	mucosités, douleurs musculaires, douleurs à l'estomac, vous avez une sensation de brûlure quand vous urinez ou urinez plus souvent que la normale			
Courants	Troubles pulmonaires (pneumonie, pneumonie) : toux, difficulté à respirer ou respiration douloureuse, sifflement, douleur dans la poitrine au moment de respirer, fièvre			
Courants	Réactions cutanées graves : toute combinaison incluant éruption cutanée qui se répand rapidement accompagnée de démangeaisons, rougeur, formation de cloques et desquamation de la peau et/ou à l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou génitales			
Pas courants	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptômes / Effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
	lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à déglutir ou à respirer			
Pas courant	Leucoencéphalopathie multifocale progressive : difficulté à trouver vos mots, maladresse des membres, chutes ou faiblesse, maux de tête, troubles de vision, difficultés avec la mémoire, confusion ou changements de personnalité ou d'humeur.			

Il ne s'agit pas d'une liste complète des effets secondaires. Pour tout effet inattendu lors de la prise de ZYDELIG, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

- ZYDELIG doit être conservé en dessous de 30 °C (86 °F).
- N'utilisez pas ZYDELIG si le joint d'étanchéité du flacon est brisé ou manquant.
- Tenez hors de la portée et de la vue des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance, de l'une des trois façons suivantes :

- **En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**

- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
- par la poste à l'adresse suivante :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de rapport de Canada Vigilance et les directives de signalement des effets indésirables se trouvent sur le site Web MedEffet^{MC} Canada : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Le présent document, ainsi que la monographie de produit préparés à l'intention des professionnels de la santé, se trouvent sur le site : www.gilead.ca ou on peut en faire la demande auprès du promoteur, Gilead Sciences Canada, Inc., en composant le 1-866-207-4267.

Le présent feuillet a été préparé par Gilead Sciences, Inc.
Dernière révision : 21 février 2018

Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404
États-Unis

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga, ON L5N 2W3

ZYDELIG est une marque de Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées. Toutes les autres marques mentionnées dans ce feuillet sont la propriété de leur propriétaire respectif.

© Gilead Sciences, Inc., 2018.
e165440-GS-004