

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Zydelig 150 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de idelalisib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película cor-de-rosa, com forma oval, com dimensões de 10,0 mm por 6,8 mm, gravado num lado com “GSI” e no outro lado com “150”.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Zydelig é indicado em associação com rituximab para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC):

- que receberam pelo menos uma terapêutica anterior (ver secção 4.4), ou
- como tratamento de primeira linha na presença da deleção 17p ou mutação *TP53* em doentes não elegíveis para quaisquer outras terapêuticas (ver secção 4.4).

Zydelig é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular (LF) que é refratário a duas linhas anteriores de tratamento (ver secção 4.4).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Zydelig deve ser conduzido por um médico com experiência na utilização de terapêuticas anticancerígenas.

#### Posologia

A dose recomendada é 150 mg de idelalisib, duas vezes por dia. O tratamento deve continuar até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Se o doente se esquecer de uma dose de Zydelig no período de 6 horas após a hora em que é normalmente tomada, o doente deve tomar a dose esquecida logo que for possível e continuar com o seu esquema posológico normal. Se um doente se esquecer de uma dose e tiverem decorrido mais de 6 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve simplesmente continuar com o esquema posológico habitual.

#### Modificação da dose

##### *Transaminases hepáticas elevadas*

O tratamento com Zydelig tem de ser interrompido em caso de uma elevação das aminotransferases de Grau 3 ou 4 (alanina aminotransferase [ALT]/aspartato aminotransferase [AST] > 5 x o limite superior dos valores normais [LSN]). Assim que os valores tiverem voltado ao Grau 1 ou inferior (ALT/AST ≤ 3 x LSN), o tratamento pode continuar na dose de 100 mg duas vezes por dia.

Se o acontecimento não recorrer, a dose pode ser novamente aumentada para 150 mg duas vezes por dia, de acordo com o critério do médico assistente.

Se o acontecimento recorrer, o tratamento com Zydelig tem de ser interrompido até os valores voltarem ao Grau 1 ou inferior, após o qual a reiniciação na dose de 100 mg duas vezes por dia pode ser considerada de acordo com o critério do médico (ver secções 4.4 e 4.8).

#### *Diarreia/colite*

O tratamento com Zydelig tem de ser interrompido em caso de diarreia/colite de Grau 3 ou 4. Assim que a diarreia/colite tiver voltado ao Grau 1 ou inferior, o tratamento pode continuar na dose de 100 mg duas vezes por dia. Se a diarreia/colite não recorrer, a dose pode ser novamente aumentada para 150 mg duas vezes por dia, de acordo com o critério do médico assistente (ver secção 4.8).

#### *Pneumonite*

O tratamento com Zydelig tem de ser interrompido em caso de suspeita de pneumonite. Após resolução da pneumonite e se a repetição do tratamento for apropriada, a continuação do tratamento pode ser considerada na dose de 100 mg duas vezes por dia. O tratamento com Zydelig tem de ser permanentemente descontinuado em caso de pneumonite sintomática moderada ou grave ou pneumonia de organização (ver secções 4.4 e 4.8).

#### *Erupção cutânea*

O tratamento com Zydelig tem de ser interrompido em caso de erupção cutânea de Grau 3 ou 4. Assim que a erupção cutânea tiver voltado ao Grau 1 ou inferior, o tratamento pode continuar na dose de 100 mg duas vezes por dia. Se a erupção cutânea não recorrer, a dose pode ser novamente aumentada para 150 mg duas vezes por dia, de acordo com o critério do médico assistente (ver secção 4.8).

#### *Neutropenia*

O tratamento com Zydelig deve ser interrompido em doentes enquanto a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) for inferior a 500 por  $\text{mm}^3$ . A CAN deve ser monitorizada pelo menos semanalmente até a CAN ser  $\geq 500$  por  $\text{mm}^3$ , altura em que o tratamento pode continuar na dose de 100 mg duas vezes por dia (ver secção 4.4).

<b>CAN 1.000 a &lt; 1.500/<math>\text{mm}^3</math></b>	<b>CAN 500 a &lt; 1.000/<math>\text{mm}^3</math></b>	<b>CAN &lt; 500/<math>\text{mm}^3</math></b>
Manter a posologia de Zydelig.	Manter a posologia de Zydelig.  Monitorizar a CAN pelo menos semanalmente.	Interromper a posologia de Zydelig.  Monitorizar a CAN pelo menos em intervalos semanais até ser atingida uma CAN $\geq 500/\text{mm}^3$ , depois pode continuar-se com Zydelig numa dose de 100 mg duas vezes por dia.

#### *Populações especiais*

##### *Idosos*

Não são necessários ajustes posológicos específicos em doentes idosos (com idade  $\geq 65$  anos) (ver secção 5.2).

##### *Compromisso renal*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

Não são necessários ajustes posológicos quando se inicia o tratamento com Zydelig em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado, no entanto, recomenda-se a intensificação da monitorização das reações adversas (ver secções 4.4 e 5.2).

A informação existente é insuficiente para fazer recomendações posológicas em doentes com compromisso hepático grave. Por conseguinte, recomenda-se precaução quando se administra Zydelig nesta população e a intensificação da monitorização das reações adversas (ver secções 4.4 e 5.2).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de Zydelig em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Zydelig é para administração por via oral. Os doentes devem ser instruídos a engolir o comprimido inteiro. O comprimido revestido por película não deve ser mastigado ou esmagado. O comprimido revestido por película pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Infeções graves

O tratamento com Zydelig não deve ser iniciado em doentes com quaisquer sinais de infeção bacteriana, fúngica ou viral sistémica em curso.

Ocorreram infeções graves e fatais com idelalisib, incluindo infeções oportunistas, como a pneumonia pelo *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) e a infeção pelo citomegalovírus (CMV). Por conseguinte, deve ser administrada profilaxia para a PPJ a todos os doentes durante todo o tratamento com idelalisib, e durante um período de 2 a 6 meses após a descontinuação. A duração da profilaxia pós-tratamento deve basear-se em critérios clínicos e pode ter em consideração os fatores de risco do doente, tais como o tratamento concomitante com corticosteroides e neutropenia prolongada (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas respiratórios durante todo o tratamento. Os doentes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente novos sintomas respiratórios.

Recomenda-se a monitorização clínica e laboratorial regular da infeção por CMV, em doentes com serologia positiva no início do tratamento com idelalisib ou com outra evidência de antecedentes de infeção por CMV. Os doentes com viremia por CMV sem sinais clínicos de infeção por CMV associados devem ser cuidadosamente monitorizados. Nos doentes com evidência de viremia por CMV e com sinais clínicos de infeção por CMV, deverá considerar-se a interrupção do idelalisib até resolução da infeção. No caso de se considerar que os benefícios de recomeçar o idelalisib superam os riscos, deverá ter-se em consideração a administração de terapêutica preemptiva contra o CMV.

Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) após a utilização de idelalisib no contexto de terapêuticas imunossupressoras anteriores ou concomitantes que foram associadas a LMP. Os médicos devem considerar a LMP no diagnóstico diferencial em doentes com sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais novos ou que se agravem. Caso se suspeite de LMP, devem ser efetuadas avaliações de diagnóstico apropriadas e o tratamento interrompido até que a LMP esteja excluída. Se houver alguma dúvida, deve ser considerado o encaminhamento para um neurologista e a realização de medidas adequadas de diagnóstico para a LMP, incluindo a obtenção de imagens por ressonância magnética (IRM), preferencialmente com contraste, teste do líquido cefalorraquidiano (LCR) para a deteção de ADN do vírus JC e a repetição das avaliações neurológicas.

#### Neutropenia

Ocorreu neutropenia de Grau 3 ou 4 emergente do tratamento, incluindo neutropenia febril, em doentes tratados com idelalisib. As contagens sanguíneas devem ser monitorizadas em todos os

doentes, pelo menos, em intervalos de 2 semanas durante os primeiros 6 meses de tratamento com idelalisib e, pelo menos, em intervalos semanais em doentes enquanto a CAN for inferior a 1.000 por mm<sup>3</sup> (ver secção 4.2).

#### Hepatotoxicidade

Observaram-se elevações da ALT e da AST de Grau 3 e 4 (> 5 x LSN) nos estudos clínicos de idelalisib. Também houve notificações de lesão hepatocelular, incluindo falência hepática. Os aumentos das transaminases hepáticas foram observados geralmente nas primeiras 12 semanas de tratamento e foram reversíveis com a interrupção da dose (ver secção 4.2). Dos doentes que retomaram o idelalisib com uma dose mais baixa, 26% apresentaram recorrência da elevação da ALT/AST. O tratamento com Zydelig tem de ser interrompido no caso de elevação da ALT/AST de Grau 3 ou 4 e a função hepática monitorizada. O tratamento pode ser retomado numa dose mais baixa, assim que os valores tiverem voltado ao Grau 1 ou inferior (ALT/AST ≤ 3 x LSN).

A ALT, a AST e a bilirrubina total têm de ser monitorizadas em todos os doentes, em intervalos de 2 semanas, durante os primeiros 3 meses de tratamento e depois conforme clinicamente indicado. Caso se observem elevações da ALT e/ou AST de Grau 2 ou superiores, os valores das ALT, AST e bilirrubina total dos doentes têm de ser monitorizados semanalmente até os valores voltarem ao Grau 1 ou inferior.

#### Diarreia/colite

Casos de colite grave relacionada com o medicamento ocorreram relativamente tarde (meses) após o início da terapêutica, por vezes com agravamento rápido, mas resolveram-se em poucas semanas com a interrupção da dose e tratamento sintomático adicional (p. ex., anti-inflamatórios, como budesonida entérica).

A experiência do tratamento de doentes com antecedentes de doença inflamatória intestinal é muito limitada.

#### Pneumonite e pneumonia de organização

Foram notificados casos de pneumonite e pneumonia de organização (alguns com desfecho fatal) com idelalisib. Nos doentes que se apresentam com acontecimentos pulmonares graves, o idelalisib deverá ser interrompido e o doente avaliado em relação a etiologia explanatória. Se for diagnosticada pneumonite moderada ou grave ou pneumonia de organização, deverá ser iniciado tratamento adequado e o idelalisib tem de ser permanentemente descontinuado.

#### Reações cutâneas graves

Ocorreu síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) com idelalisib. Foram notificados casos de SSJ e NET com desfecho fatal quando idelalisib foi administrado concomitantemente com outros medicamentos associados a estas síndromes. No caso de suspeita de SSJ, NET ou DRESS, o idelalisib deve ser interrompido e o doente deve ser avaliado e devidamente tratado. Se o diagnóstico de SSJ, NET ou DRESS se confirmar, o idelalisib deve ser permanentemente descontinuado.

#### Indutores da CYP3A

A exposição ao idelalisib pode estar diminuída quando coadministrado com indutores da CYP3A como a rifampicina, fenitoína, hipericão (*Hypericum perforatum*) ou carbamazepina. Como uma redução das concentrações plasmáticas de idelalisib pode resultar numa diminuição da eficácia, a coadministração de Zydelig com indutores moderados ou potentes da CYP3A deve ser evitada (ver secção 4.5).

#### Substratos da CYP3A

O metabolito principal de idelalisib, GS-563117, é um inibidor potente da CYP3A4. Consequentemente, o idelalisib tem o potencial para interagir com medicamentos que são metabolizados pela CYP3A, o que pode causar o aumento das concentrações séricas do outro medicamento (ver secção 4.5). Quando o idelalisib é coadministrado com outros medicamentos, terá de ser consultado o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do outro medicamento no

que respeita às recomendações relacionadas com a coadministração com inibidores da CYP3A4. O tratamento concomitante de idelalisib com substratos da CYP3A com reações adversas graves e/ou potencialmente fatais (p. ex., alfuzosina, amiodarona, cisaprida, pimizida, quinidina, ergotamina, di-hidroergotamina, quetiapina, lovastatina, sinvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam) deve ser evitado e, se possível, devem utilizar-se medicamentos alternativos que são menos sensíveis à inibição da CYP3A4.

#### Compromisso hepático

Recomenda-se a intensificação da monitorização das reações adversas em doentes com compromisso da função hepática dado que se prevê um aumento da exposição nesta população, especialmente em doentes com compromisso hepático grave. Não foram incluídos doentes com compromisso hepático grave nos estudos clínicos de idelalisib. Recomenda-se precaução quando se administra Zydelig nesta população.

#### Hepatite crónica

O idelalisib não foi estudado em doentes com hepatite crónica ativa incluindo hepatite viral. Devem tomar-se precauções ao administrar-se Zydelig a doentes com hepatite ativa.

#### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos muito eficazes enquanto estiverem a tomar idelalisib e durante 1 mês após suspensão do tratamento (ver secção 4.6). As mulheres que utilizam contraceptivos hormonais devem adicionar um método de barreira como segundo método contraceptivo, dado que, presentemente, desconhece-se se o idelalisib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O idelalisib é metabolizado principalmente através da aldeído oxidase e, numa menor extensão, através da CYP3A e por glucuronidação (UGT1A4). O seu metabolito principal é o GS-563117, que não é farmacologicamente ativo. O idelalisib e o GS-563117 são substratos da P-gp e da BCRP.

#### Efeito de outros medicamentos sobre a farmacocinética do idelalisib

##### *Indutores da CYP3A*

Um estudo clínico de interação medicamentosa verificou que a coadministração de uma dose única de 150 mg de idelalisib com rifampicina (um indutor potente da CYP3A) resultou numa diminuição de ~75% da  $AUC_{inf}$  de idelalisib. A coadministração de Zydelig com indutores moderados ou potentes da CYP3A como a rifampicina, fenitoína, hipericão ou carbamazepina deve ser evitada, dado que pode resultar numa diminuição da eficácia (ver secção 4.4).

##### *Inibidores da CYP3A/P-gp*

Um estudo clínico de interação medicamentosa verificou que a coadministração de uma dose única de 400 mg de idelalisib com 400 mg uma vez por dia de cetoconazol (um inibidor potente da CYP3A, P-gp e BCRP) resultou num aumento de 26% da  $C_{max}$  e num aumento de 79% da  $AUC_{inf}$  de idelalisib. Não se considera necessário um ajuste posológico inicial de idelalisib quando este é administrado com inibidores da CYP3A/P-gp, mas recomenda-se uma intensificação da monitorização das reações adversas.

#### Efeito do idelalisib sobre a farmacocinética de outros medicamentos

##### *Substratos da CYP3A*

O metabolito principal de idelalisib, GS-563117, é um inibidor potente da CYP3A. Um estudo clínico de interação medicamentosa verificou que a coadministração de idelalisib com midazolam (um substrato sensível à CYP3A) resultou num aumento de ~140% da  $C_{max}$  e num aumento de ~440% da  $AUC_{inf}$  do midazolam devido à inibição da CYP3A pelo GS-563117. A coadministração de idelalisib com substratos da CYP3A pode aumentar as suas exposições sistémicas e aumentar ou prolongar a atividade terapêutica e reações adversas. A inibição da CYP3A4 foi irreversível *in vitro* e, portanto,

prevê-se que o retorno à atividade enzimática normal demore vários dias após interrupção da administração de idelalisib.

As interações potenciais entre idelalisib e os medicamentos coadministrados que são substratos da CYP3A estão indicadas na Tabela 1 (o aumento é indicado com “↑”). Esta lista não é exaustiva e destina-se apenas a servir de orientação. De um modo geral, o RCM do outro medicamento tem de ser consultado no que respeita às recomendações relacionadas com a coadministração com inibidores da CYP3A4 (ver secção 4.4).

**Tabela 1: Interações entre idelalisib e outros medicamentos que são substratos da CYP3A**

<b>Medicamento</b>	<b>Efeito previsto do idelalisib sobre os níveis dos fármacos</b>	<b>Recomendação clínica na coadministração com idelalisib</b>
<b>ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA-1</b>		
Alfuzosina	↑ das concentrações séricas	O idelalisib não deve ser coadministrado com a alfuzosina.
<b>ANALGÉSICOS</b>		
Fentanilo, alfentanilo, metadona, buprenorfina/naloxona	↑ das concentrações séricas	Recomenda-se a monitorização cuidadosa das reações adversas (p. ex., depressão respiratória, sedação).
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Amiodarona, quinidina	↑ das concentrações séricas	O idelalisib não deve ser coadministrado com a amiodarona ou a quinidina.
Bepriidil, disopiramida, lidocaína	↑ das concentrações séricas	Recomenda-se a monitorização clínica.
<b>AGENTES ANTINEOPLÁSICOS</b>		
Inibidores da tirosina cinase como o dasatinib e o nilotinib, também a vincristina e a vinblastina	↑ das concentrações séricas	Recomenda-se a monitorização cuidadosa da tolerância a estes agentes antineoplásicos.
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Varfarina	↑ das concentrações séricas	Recomenda-se que o Índice Normalizado Internacional (INR, <i>international normalised ratio</i> ) seja monitorizado durante a coadministração e após a suspensão do tratamento com idelalisib.
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Carbamazepina	↑ das concentrações séricas	Os níveis do fármaco anticonvulsivante devem ser monitorizados.
<b>ANTIDEPRESSORES</b>		
Trazodona	↑ das concentrações séricas	Recomenda-se a titulação cuidadosa da dose do antidepressor e a monitorização da resposta ao antidepressor.
<b>ANTIGOTOSO</b>		
Colquicina	↑ das concentrações séricas	Podem ser necessárias reduções da dose de colquicina. O idelalisib não deve ser coadministrado com a colquicina em doentes com compromisso hepático ou renal.

<b>Medicamento</b>	<b>Efeito previsto do idelalisib sobre os níveis dos fármacos</b>	<b>Recomendação clínica na coadministração com idelalisib</b>
<b>ANTI-HIPERTENSORES</b>		
Amlodipina, diltiazem, felodipina, nifedipina, nicardipina	↑ das concentrações séricas	Recomenda-se a monitorização clínica do efeito terapêutico e das reações adversas.
<b>ANTI-INFECCIOSOS</b>		
<b>Antifúngicos</b>		
Cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ das concentrações séricas	Recomenda-se a monitorização clínica.
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifabutina	↑ das concentrações séricas	Recomenda-se o aumento da monitorização das reações adversas associadas à rifabutina incluindo neutropenia e uveíte.
<b>Inibidores da protease do VHC</b>		
Boceprevir, telaprevir	↑ das concentrações séricas	Recomenda-se a monitorização clínica.
<b>Antibióticos macrólidos</b>		
Claritromicina, telitromicina	↑ das concentrações séricas	Não são necessários ajustes posológicos da claritromicina em doentes com função renal normal ou com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina [CrCl] 60-90 ml/min). Recomenda-se a monitorização clínica em doentes com uma CrCl < 90 ml/min. Em doentes com uma CrCl < 60 ml/min, devem considerar-se antibióticos alternativos.  Recomenda-se a monitorização clínica com a telitromicina.
<b>ANTIPSIÓTICOS/NEUROLÉPTICOS</b>		
Quetiapina, pimozida	↑ das concentrações séricas	O idelalisib não deve ser coadministrado com a quetiapina ou a pimozida.  Podem considerar-se medicamentos alternativos, como a olanzapina.
<b>ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ENDOTELINA</b>		
Bosentano	↑ das concentrações séricas	Devem tomar-se precauções e os doentes devem ser observados com frequência quanto à toxicidade relacionada com o bosentano.
<b>ALCALOIDES DA CRAVAGEM DO CENTEIO</b>		
Ergotamina, di-hidroergotamina	↑ das concentrações séricas	O idelalisib não deve ser coadministrado com a ergotamina ou a di-hidroergotamina.
<b>AGENTES DE MOTILIDADE GASTROINTESTINAL</b>		
Cisaprida	↑ das concentrações séricas	O idelalisib não deve ser coadministrado com a cisaprida.

<b>Medicamento</b>	<b>Efeito previsto do idelalisib sobre os níveis dos fármacos</b>	<b>Recomendação clínica na coadministração com idelalisib</b>
<b>GLUCOCORTICOIDES</b>		
Corticosteroides para inalação/nasais: Budesonida, fluticasona	↑ das concentrações séricas	Recomenda-se a monitorização clínica.
Budesonida oral	↑ das concentrações séricas	Recomenda-se a monitorização clínica para deteção de um aumento dos sinais/sintomas dos efeitos dos corticosteroides.
<b>INIBIDORES DA HMG CO-A REDUTASE</b>		
Lovastatina, sinvastatina	↑ das concentrações séricas	O idelalisib não deve ser coadministrado com a lovastatina ou a sinvastatina.
Atorvastatina	↑ das concentrações séricas	Recomenda-se a monitorização clínica, podendo ter-se em consideração uma dose inicial mais baixa de atorvastatina. Como alternativa, pode considerar-se a mudança para pravastatina, rosuvastatina ou pitavastatina.
<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>		
Ciclosporina, sirolímus, tacrolímus	↑ das concentrações séricas	Recomenda-se a monitorização terapêutica.
<b>AGONISTAS BETA PARA INALAÇÃO</b>		
Salmeterol	↑ das concentrações séricas	A administração simultânea de salmeterol e idelalisib não é recomendada. A associação pode resultar num maior risco de acontecimentos adversos cardiovasculares associados ao salmeterol, incluindo prolongamento de QT, palpitações e taquicardia sinusal.
<b>INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE</b>		
Sildenafil	↑ das concentrações séricas	Para a hipertensão arterial pulmonar:  O idelalisib não deve ser coadministrado com o sildenafil.
Tadalafil	↑ das concentrações séricas	Devem tomar-se precauções, incluindo ter-se em consideração a redução da dose quando se coadministra tadalafil com idelalisib.
Sildenafil, tadalafil	↑ das concentrações séricas	Para a disfunção erétil:  Deve ter-se um cuidado especial e pode considerar-se a redução da dose ao prescrever-se sildenafil ou tadalafil com idelalisib com uma maior monitorização dos acontecimentos adversos.

Medicamento	Efeito previsto do idelalisib sobre os níveis dos fármacos	Recomendação clínica na coadministração com idelalisib
<b>SEDATIVOS/HIPNÓTICOS</b>		
Midazolam (oral), triazolam	↑ das concentrações séricas	O idelalisib não deve ser coadministrado com o midazolam (oral) ou o triazolam.
Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ das concentrações séricas	Recomenda-se a monitorização da concentração dos sedativos/hipnóticos e pode considerar-se a redução da dose.

#### *Substratos da CYP2C8*

*In vitro*, o idelalisib inibiu e induziu a CYP2C8, mas não se sabe se isto se traduz num efeito *in vivo* sobre os substratos da CYP2C8. Aconselha-se precaução se Zydelig for utilizado com fármacos com um índice terapêutico estreito que são substratos da CYP2C8 (paclitaxel).

#### *Substratos de enzimas induzíveis (p. ex., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 e UGT)*

*In vitro*, o idelalisib foi indutor de várias enzimas e não se pode excluir um risco de diminuição da exposição e, conseqüentemente, diminuição da eficácia dos substratos de enzimas induzíveis como as CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 e UGT. Aconselha-se precaução se Zydelig for utilizado com fármacos com um índice terapêutico estreito que são substratos destas enzimas (varfarina, fenitoína, S-mefenitoína).

#### *Substratos da BCRP, do OATP1B1, do OATP1B3 e da P-gp*

A coadministração de doses múltiplas de 150 mg de idelalisib duas vezes por dia a indivíduos saudáveis resultou em exposições comparáveis da rosuvastatina (AUC IC 90%: 87, 121) e da digoxina (AUC IC 90%: 98, 111), sugerindo que não existe uma inibição clinicamente relevante da BCRP, dos OATP1B1/1B3 ou da P-gp sistêmica pelo idelalisib. Não se pode excluir um risco de inibição da P-gp no trato gastrointestinal, que possa resultar numa exposição aumentada dos substratos sensíveis à P-gp intestinal como o etexilato de dabigatrano.

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar / contraceção

Com base em observações em animais, o idelalisib pode causar lesão fetal. As mulheres devem evitar engravidar enquanto estiverem a tomar Zydelig e durante 1 mês após terminarem o tratamento. Por conseguinte, as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos muito eficazes enquanto estiverem a tomar Zydelig e durante 1 mês após suspensão do tratamento. Presentemente desconhece-se se o idelalisib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais e, por conseguinte, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais devem adicionar um método de barreira como segundo método contraceptivo.

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de idelalisib em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Zydelig não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

### Amamentação

Não se sabe se idelalisib e os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Zydelig.

#### Fertilidade

Não existem dados em humanos sobre o efeito de idelalisib na fertilidade. Os estudos em animais indicam um potencial para efeitos nocivos do idelalisib na fertilidade e no desenvolvimento fetal (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Zydelig sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

A avaliação das reações adversas baseia-se em dois estudos de Fase 3 (estudo 312-0116 e estudo 312-0119) e em seis estudos de Fase 1 e 2. O estudo 312-0116 consistiu num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, no qual 110 indivíduos com LLC previamente tratada receberam idelalisib + rituximab. Além disso, 86 indivíduos deste estudo que tinham sido aleatorizados para receberem placebo + rituximab, passaram a receber idelalisib como agente único num estudo de prolongamento (estudo 312-0117). O estudo 312-0119 consistiu num estudo aleatorizado, aberto, controlado, no qual 173 indivíduos com LLC previamente tratada receberam idelalisib + ofatumumab. Os estudos de Fase 1 e 2 avaliaram a segurança de idelalisib num total de 536 indivíduos com neoplasias malignas hematológicas, incluindo 400 indivíduos medicados com idelalisib (qualquer dose) como agente único e 136 indivíduos medicados com idelalisib em associação com um anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab).

##### Resumo tabelado de reações adversas

As reações adversas medicamentosas notificadas com idelalisib isolado ou em associação com anticorpos monoclonais anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) são apresentadas na Tabela 2. As reações adversas estão indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas conforme se segue: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 2: Reações adversas medicamentosas notificadas em estudos clínicos em indivíduos com neoplasias malignas hematológicas medicados com idelalisib e de pós-comercialização**

<b>Reação</b>	<b>Qualquer grau</b>	<b>Grau <math>\geq 3</math></b>
<i>Infeções e infestações</i>		
Infeções (incluindo pneumonia pelo <i>Pneumocystis jirovecii</i> e CMV)*	Muito frequentes	Muito frequentes
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>		
Neutropenia	Muito frequentes	Muito frequentes
Linfocitose**	Muito frequentes	Muito frequentes
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		
Pneumonite	Frequentes	Frequentes
Pneumonia de organização****	Pouco frequentes	Pouco frequentes
<i>Doenças gastrointestinais</i>		
Diarreia/colite	Muito frequentes	Muito frequentes
<i>Afeções hepatobiliares</i>		
Aumento das transaminases	Muito frequentes	Muito frequentes
Lesão hepatocelular	Frequentes	Frequentes

<b>Reação</b>	<b>Qualquer grau</b>	<b>Grau ≥ 3</b>
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		
Erupção cutânea***	Muito frequentes	Frequentes
Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólise epidérmica tóxica****	Raros	Raros
Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)****	Desconhecido	Desconhecido
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>		
Pirexia	Muito frequentes	Frequentes
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		
Aumento dos triglicéridos	Muito frequentes	Frequentes

\* Constituído por infeções oportunistas assim como infeções bacterianas e virais, como pneumonia, bronquite e sépsis.

\*\* A linfocitose induzida por idelalisib não deve ser considerada doença progressiva na ausência de outras observações clínicas (ver secção 5.1).

\*\*\* Inclui os termos preferidos de dermatite esfoliativa generalizada, erupção medicamentosa, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa, erupção pustulosa, erupção vesiculosa, pápula, placa cutânea e erupção cutânea esfoliativa.

\*\*\*\* Observado em dados de pós-comercialização

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Infeções (ver secção 4.4)*

Observaram-se frequências mais elevadas de infeções no global, incluindo infeções de Grau 3 e 4 nos braços do idelalisib em comparação com os braços do controlo nos estudos clínicos com idelalisib. As infeções observadas mais frequentemente foram as infeções ao nível do sistema respiratório e os acontecimentos sépticos. Em muitos casos, o agente patogénico não foi identificado; contudo, agentes patogénicos convencionais e oportunistas, incluindo o *Pneumocystis jirovecii* e CMV, estavam entre os agentes identificados. Quase todas as infeções por *Pneumocystis jirovecii*, incluindo os casos fatais, ocorreram na ausência de profilaxia contra a PPJ. Houve casos de PPJ após a interrupção do tratamento com idelalisib.

#### *Erupção cutânea*

A erupção cutânea foi geralmente ligeira a moderada e resultou em descontinuação do tratamento em 2,1% dos indivíduos. Nos estudos 312-0116/0117 e 312-0119, a erupção cutânea (notificada como dermatite esfoliativa generalizada, erupção medicamentosa, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa, erupção pustulosa, erupção vesiculosa, pápula e placa cutânea) ocorreu em 31,1% dos indivíduos que receberam idelalisib + um anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) e em 8,2% dos que receberam um anticorpo monoclonal anti-CD20 isolado (rituximab ou ofatumumab). Destes, 5,7% dos que receberam idelalisib + um anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) e 1,5% dos que receberam um anticorpo monoclonal anti-CD20 isolado (rituximab ou ofatumumab) tiveram erupção cutânea de Grau 3, e nenhum indivíduo teve uma reação adversa de Grau 4. A erupção cutânea resolveu-se geralmente com tratamento (p. ex., esteroides tópicos e/ou orais, difenidramina) e interrupção da dose nos casos graves (ver secção 5.3, fototoxicidade).

#### *Reações cutâneas graves (ver secção 4.4)*

Casos de SSJ, de NET e de DRESS ocorreram quando idelalisib foi administrado concomitantemente com outros medicamentos associados a estas síndromes (bendamustina, rituximab, alopurinol, amoxicilina e sulfametozazol/trimetoprim). A SSJ ou a NET ocorreram no período de um mês após a associação de medicamentos e resultaram em desfecho fatal.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

*Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)*

*ou através dos seguintes contactos:*

*Direção de Gestão do Risco de Medicamentos*

*Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53*

*1749-004 Lisboa*

*Tel: +351 21 798 73 73*

*Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)*

*E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)*

## **4.9 Sobredosagem**

Caso ocorra uma sobredosagem, o doente tem de ser monitorizado quanto a sinais de toxicidade (ver secção 4.8). O tratamento da sobredosagem com Zydelig consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: **L01EM01**

#### Mecanismo de ação

O idelalisib inibe a fosfatidilinositol 3-cinase p110 $\delta$  (PI3K $\delta$ ), que está hiperativa em neoplasias malignas das células B e é essencial para as vias múltiplas de sinalização que estimulam a proliferação, sobrevivência, ecotaxis e retenção das células malignas nos tecidos linfóides e na medula óssea. O idelalisib é um inibidor seletivo da ligação da adenosina-5'-trifosfato (ATP) ao domínio catalítico da PI3K $\delta$ , resultando na inibição da fosforilação do segundo mensageiro lipídico essencial, o fosfatidilinositol, e na prevenção da fosforilação da Akt (proteína cinase B).

O idelalisib induz a apoptose e inibe a proliferação em linhagens celulares derivadas de células B malignas e em células tumorais primárias. Através da inibição da sinalização pelos recetores das quimiocinas CXCR4 e CXCR5, a qual é induzida respetivamente pelas quimiocinas CXCL12 e CXCL13, o idelalisib inibe a ecotaxis e a retenção das células B malignas no microambiente tumoral, incluindo os tecidos linfóides e a medula óssea.

Não foram identificadas explicações mecanicistas para o desenvolvimento de resistência ao tratamento com idelalisib nos estudos clínicos. Não está prevista uma investigação mais aprofundada deste tópico nos atuais estudos em neoplasias malignas das células B.

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### *Eletrocardiográficos*

O efeito de idelalisib (150 mg e 400 mg) sobre o intervalo QT/QTc foi avaliado num estudo cruzado, controlado com placebo e com controlo positivo (moxifloxacina na dose de 400 mg), realizado em 40 indivíduos saudáveis. Numa dose 2,7 vezes superior à dose máxima recomendada, idelalisib não prolongou o intervalo QT/QTc (isto é, < 10 ms).

## Linfocitose

Após o início do tratamento com idelalisib, foi observado um aumento temporário nas contagens de linfócitos (isto é, aumento  $\geq 50\%$  em relação às avaliações iniciais e contagem absoluta de linfócitos superior a  $5.000/\mu\text{l}$ ). Isto ocorre em aproximadamente dois terços dos doentes com LLC tratados com idelalisib em monoterapia e um quarto dos doentes com LLC tratados com idelalisib em terapêutica de associação. O início da linfocitose isolada ocorre tipicamente durante as primeiras 2 semanas de tratamento com idelalisib e é frequentemente associado a redução da linfadenopatia. Esta linfocitose observada é um efeito farmacodinâmico e não deve ser considerada doença progressiva na ausência de outras observações clínicas.

## Eficácia clínica na leucemia linfocítica crônica

### *Idelalisib em associação com rituximab*

O estudo 312-0116 consistiu num estudo de Fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, realizado em 220 indivíduos com LLC previamente tratada que necessitavam de tratamento mas que não eram considerados adequados para quimioterapia citotóxica. Os indivíduos foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem 8 ciclos de rituximab (primeiro ciclo numa dose de  $375 \text{ mg/m}^2$  da área de superfície corporal [ASC], os ciclos subsequentes na dose de  $500 \text{ mg/m}^2$  ASC) em associação com um placebo oral duas vezes por dia ou com idelalisib na dose de  $150 \text{ mg}$  tomada duas vezes por dia até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A idade mediana era de 71 anos (intervalo: 47 a 92) com 78,2% dos indivíduos com mais de 65 anos; 65,5% eram do sexo masculino e 90,0% eram de raça branca; 64,1% tinham um estágio III ou IV de Rai, e 55,9% tinham um estágio C de Binet. A maioria dos indivíduos tinha fatores de prognóstico citogenéticos adversos: 43,2% tinha uma deleção cromossômica em 17p e/ou uma mutação da proteína tumoral 53 (*TP53*) e 83,6% tinham genes não mutados para a região variável da cadeia pesada da imunoglobulina (*IGHV*). O tempo mediano desde o diagnóstico de LLC até à aleatorização foi de 8,5 anos. Os indivíduos tinham uma pontuação da *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) mediana de 8. O número mediano de terapêuticas anteriores era de 3,0. Quase todos os indivíduos (95,9%) tinham recebido anteriormente anticorpos monoclonais anti-CD20. O critério de avaliação primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS - *progression free survival*). Os resultados da eficácia estão resumidos nas Tabelas 3 e 4. A curva de Kaplan-Meier para a PFS é apresentada na Figura 1.

Em comparação com rituximab + placebo, o tratamento com idelalisib + rituximab resultou em melhorias estatisticamente significativas e clinicamente importantes do bem-estar físico, bem-estar social, bem-estar funcional, assim como das subescalas da Avaliação Funcional da Terapêutica Antineoplásica (*Functional Assessment of Cancer Therapy*), específicas da leucemia: instrumentos para a leucemia (FACT-LEU), e em melhorias estatisticamente significativas e clinicamente importantes da ansiedade, depressão e atividades habituais medidas pelo instrumento *EuroQoL Five-Dimensions* (EQ-5D).

**Tabela 3: Resultados da eficácia do estudo 312-0116**

	<b>Idelalisib + R N = 110</b>	<b>Placebo + R N = 110</b>
<b>PFS</b> mediana (meses) (IC 95%)	19,4 (12,3; NA)	6,5 (4,0; 7,3)
Razão de risco (IC 95%)	0,15 (0,09; 0,24)	
Valor p	< 0,0001	
<b>ORR*</b> n (%) (IC 95%)	92 (83,6%) (75,4; 90,0)	17 (15,5%) (9,3; 23,6)
Razão de probabilidades (IC 95%)	27,76 (13,40; 57,49)	
Valor p	< 0,0001	
<b>LNR**</b> n/N (%) (IC 95%)	102/106 (96,2%) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7%) (2,7; 13,4)
Razão de probabilidades (IC 95%)	225,83 (65,56; 777,94)	
Valor p	< 0,0001	
<b>OS<sup>^</sup></b> mediana (meses) (IC 95%)	NA (NA; NA)	20,8 (14,8; NA)

	<b>Idelalisib + R</b> <b>N = 110</b>	<b>Placebo + R</b> <b>N = 110</b>
Razão de risco (IC 95%)	0,34 (0,19; 0,60)	
Valor p	0,0001	

IC: intervalo de confiança; R: rituximab; n: número de indivíduos que responderam; N: número de indivíduos por grupo; NA: não atingido. As análises da PFS, taxa de resposta global (ORR - *overall response rate*) e a taxa de resposta dos gânglios linfáticos (LNR - *lymph node response rate*) basearam-se numa avaliação realizada por uma comissão de revisão independente (IRC - *independent review committee*).

\* ORR definida como a proporção de indivíduos que atingiram uma resposta completa (CR) ou uma resposta parcial (PR) com base nos critérios de resposta de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2013 e nos critérios de resposta de Cheson (2012).

\*\* LNR definida como a proporção de indivíduos que obtiveram uma diminuição  $\geq 50\%$  na soma dos produtos dos maiores diâmetros perpendiculares de lesões de referência. Apenas os indivíduos que tinham avaliações iniciais e pós-iniciais avaliáveis  $\geq 1$  foram incluídos nesta análise.

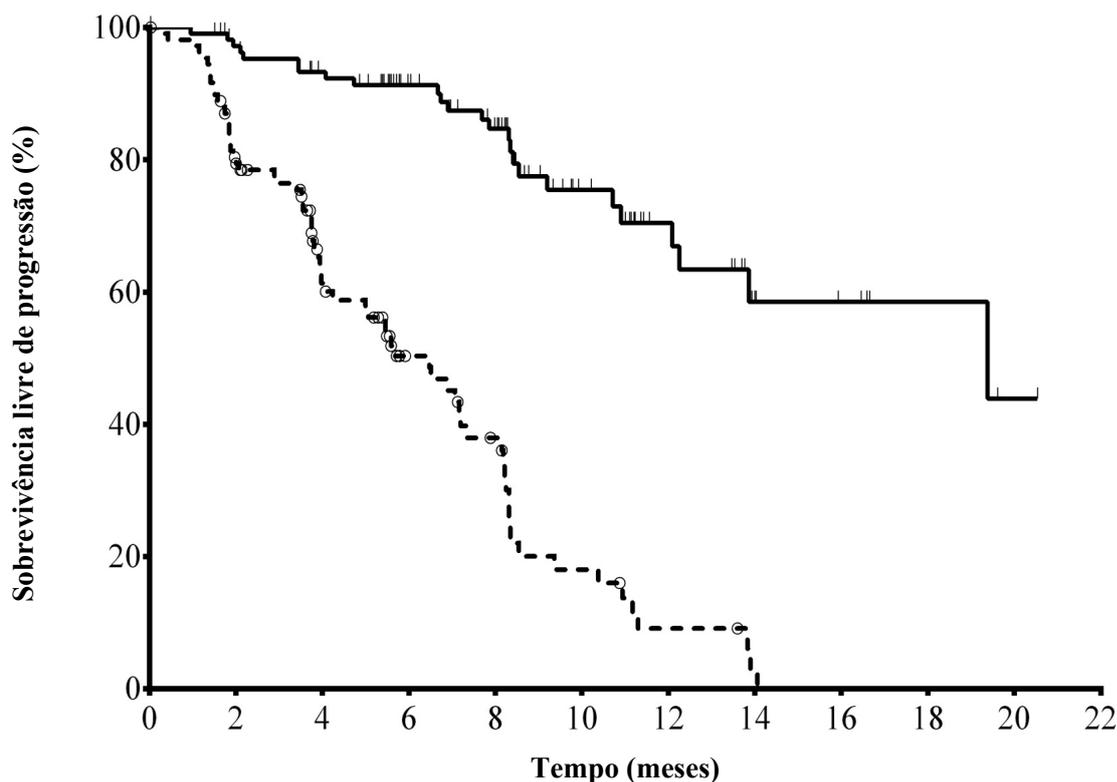
^ A análise da sobrevivência global (OS - *overall survival*) inclui dados de indivíduos que receberam placebo + R no estudo 312-0116 e que receberam subsequentemente idelalisib num estudo de prolongamento, com base numa análise de “intenção de tratar”.

**Tabela 4: Resumo da PFS e das taxas de resposta em subgrupos pré-especificados do estudo 312-0116**

	<b>Idelalisib + R</b> <b>N = 46</b>	<b>Placebo + R</b> <b>N = 49</b>
<b>Deleção em 17p/mutação da TP53</b>	<b>N = 46</b>	<b>N = 49</b>
PFS mediana (meses) (IC 95%)	NA (12,3; NA)	4,0 (3,7; 5,7)
Razão de risco (IC 95%)	0,13 (0,07; 0,27)	
ORR (IC 95%)	84,8% (71,1; 93,7)	12,2% (4,6; 24,8)
<b>IGHV não mutada</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
PFS mediana (meses) (IC 95%)	19,4 (13,9; NA)	5,6 (4,0; 7,2)
Razão de risco (IC 95%)	0,14 (0,08; 0,23)	
ORR (IC 95%)	82,4% (73,0; 89,6)	15,1% (8,5; 24,0)
<b>Idade <math>\geq 65</math> anos</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
PFS mediana (meses) (IC 95%)	19,4 (12,3; NA)	5,7 (4,0; 7,3)
Razão de risco (IC 95%)	0,14 (0,08; 0,25)	
ORR (IC 95%)	84,3% (75,0; 91,1)	16,9% (9,5; 26,7)

IC: intervalo de confiança; R: rituximab; N: número de indivíduos por grupo, NA: não atingido

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da PFS do estudo 312-0116 (população “intenção de tratar”)**



N em risco (acontecimentos)

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)

Linha a cheio: idelalisib + R (N = 110), linha a tracejado: placebo + R (N = 110)

R: rituximab; N: número de indivíduos por grupo

A análise da PFS baseou-se numa avaliação realizada por uma IRC. Para os indivíduos no grupo do placebo + R, o resumo inclui dados até à primeira administração da dose de idelalisib num estudo de prolongamento.

O estudo 101-08/99 incluiu 64 indivíduos com LLC não previamente tratada, incluindo 5 indivíduos com linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC). Os indivíduos receberam idelalisib na dose de 150 mg duas vezes por dia e rituximab na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> ASC semanalmente durante 8 doses. A ORR foi de 96,9%, com 12 CRs (18,8%) e 50 PRs (78,1%), incluindo 3 CRs e 6 PRs em indivíduos com uma deleção em 17p e/ou mutação da *TP53* e 2 CRs e 34 PRs em indivíduos com *IGHV* não mutada. A duração da resposta (DOR - *duration of response*) mediana não foi atingida.

#### *Idelalisib em associação com ofatumumab*

O estudo 312-0119 consistiu num estudo de Fase 3, aleatorizado, aberto, multicêntrico, com grupos paralelos, realizado em 261 indivíduos com LLC previamente tratada que apresentavam linfadenopatia mensurável, necessitavam de tratamento e apresentavam progressão da LLC < 24 meses desde a conclusão da última terapêutica anterior. Os indivíduos foram aleatorizados numa relação de 2:1 para receberem idelalisib 150 mg duas vezes por dia e 12 perfusões de ofatumumab ao longo de 24 semanas, ou 12 perfusões de ofatumumab isolado ao longo de 24 semanas. A primeira perfusão de ofatumumab foi administrada numa dose de 300 mg e foi continuada numa dose de 1.000 mg no grupo de idelalisib + ofatumumab ou numa dose de 2.000 mg no grupo de ofatumumab isolado, semanalmente durante 7 doses, e em seguida, a cada 4 semanas durante 4 doses. O idelalisib foi tomado até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A idade mediana era de 68 anos (intervalo: 61 a 74) com 64,0% dos indivíduos com mais de 65 anos; 71,3% eram do sexo masculino e 84,3% eram de raça branca; 63,6% tinham um estágio III ou IV de Rai, e 58,2% tinham um estágio C de Binet. A maioria dos indivíduos tinha fatores de prognóstico citogenéticos adversos: 39,5% tinham uma deleção cromossômica em 17p e/ou uma mutação da *TP53* e 78,5% tinham genes não mutados para a *IGHV*. O tempo mediano desde o diagnóstico foi de

7,7 anos. Os indivíduos tinham uma pontuação CIRS mediana de 4. O número mediano de terapêuticas anteriores era de 3,0. O critério de avaliação primário foi a PFS. Os resultados da eficácia estão resumidos nas Tabelas 5 e 6. A curva de Kaplan-Meier para a PFS é apresentada na Figura 2.

**Tabela 5: Resultados da eficácia do estudo 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b> N = 174	<b>Ofatumumab</b> N = 87
<b>PFS</b> Mediana (meses) (IC 95%)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
Razão de risco (IC 95%)	0,27 (0,19; 0,39)	
Valor p	< 0,0001	
<b>ORR*</b> n (%) (IC 95%)	131 (75,3%) (68,2; 81,5)	16 (18,4%) (10,9; 28,1)
Razão de probabilidades (IC 95%)	15,94 (7,8; 32,58)	
Valor p	< 0,0001	
<b>LNR**</b> n/N (%) (IC 95%)	153/164 (93,3%) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4; 12,2)
Razão de probabilidades (IC 95%)	486,96 (97,91; 2.424,85)	
Valor p	< 0,0001	
<b>OS</b> Mediana (meses) (IC 95%)	20,9 (20,9; NA)	19,4 (16,9; NA)
Razão de risco (IC 95%)	0,74 (0,44; 1,25)	
Valor p	0,27	

IC: intervalo de confiança; O: ofatumumab; n: número de indivíduos que responderam; N: número de indivíduos por grupo; NA: não atingido. As análises da PFS, taxa de resposta global (ORR - *overall response rate*) e a taxa de resposta dos gânglios linfáticos (LNR - *lymph node response rate*) basearam-se numa avaliação realizada por uma comissão de revisão independente (IRC - *independent review committee*).

\* ORR definida como a proporção de indivíduos que atingiram uma resposta completa (CR) ou uma resposta parcial (PR) e mantiveram a resposta durante, pelo menos, 8 semanas.

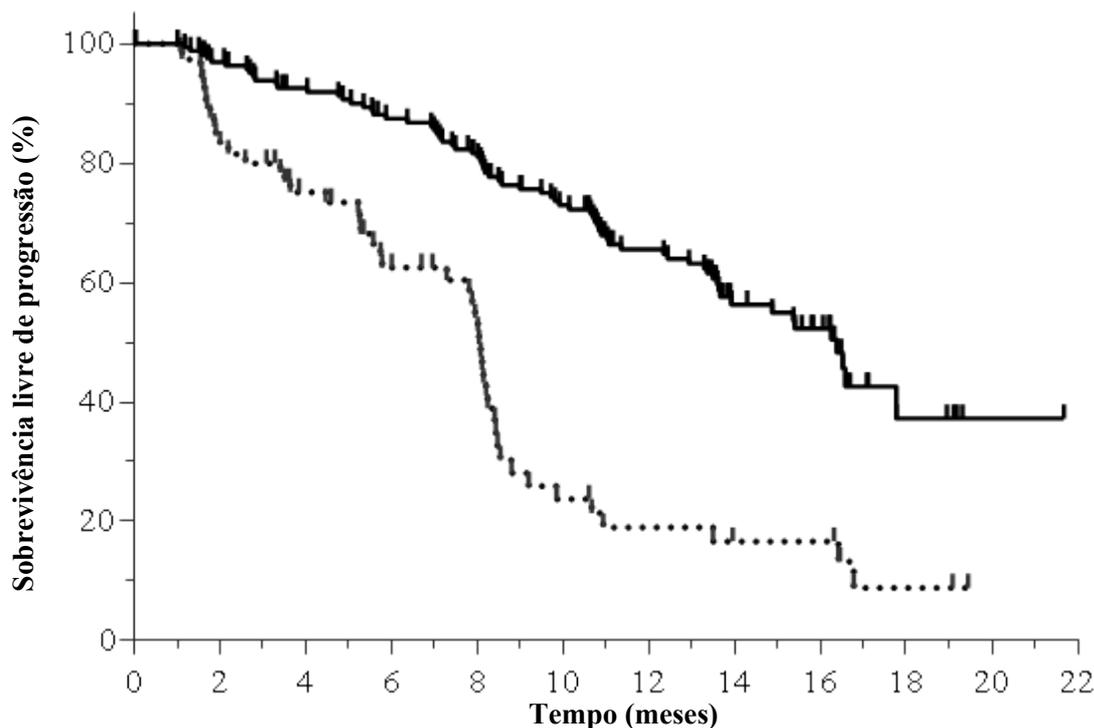
\*\* LNR definida como a proporção de indivíduos que obtiveram uma diminuição  $\geq 50\%$  na soma dos produtos dos maiores diâmetros perpendiculares de lesões de referência. Apenas os indivíduos que tinham avaliações iniciais e pós-iniciais avaliáveis  $\geq 1$  foram incluídos nesta análise.

**Tabela 6: Resumo da PFS e das taxas de resposta em subgrupos pré-especificados do estudo 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b> N = 70	<b>Ofatumumab</b> N = 33
<b>Deleção em 17p/mutação da TP53</b>		
PFS mediana (meses) (IC 95%)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Razão de risco (IC 95%)	0,32 (0,18; 0,57)	
ORR (IC 95%)	72,9% (60,9; 82,8)	15,2% (5,1; 31,9)
<b>IGHV não mutada</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 68</b>
PFS mediana (meses) (IC 95%)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Razão de risco (IC 95%)	0,25 (0,17; 0,38)	
ORR (IC 95%)	74,5% (66,3; 81,5)	13,2% (6,2; 23,6)
<b>Idade <math>\geq 65</math> anos</b>	<b>N = 107</b>	<b>N = 60</b>
PFS mediana (meses) (IC 95%)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Razão de risco (IC 95%)	0,30 (0,19; 0,47)	
ORR (IC 95%)	72,0% (62,5; 80,2)	18,3% (9,5; 30,4)

IC: intervalo de confiança; O: ofatumumab; N: número de indivíduos por grupo

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier da PFS do estudo 312-0119 (população "intenção de tratar")**



N em risco (Acontecimentos)

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)

Linha a cheio: idelalisib + O (N = 174), linha a tracejado: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: número de indivíduos por grupo

### Eficácia clínica no linfoma folicular

A segurança e eficácia de idelalisib foram avaliadas num estudo clínico, multicêntrico, com um único braço de tratamento (estudo 101-09), realizado em 125 indivíduos com linfoma não Hodgkin indolente de células B (LNHi, incluindo: LF, n = 72; LLPC, n = 28; linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström [LLP/MW], n = 10; e linfoma da zona marginal [LZM], n = 15). Todos os indivíduos foram refratários ao rituximab e 124 de 125 indivíduos foram refratários a pelo menos um agente alquilante. Cento e doze (89,6%) indivíduos foram refratários ao último regime antes da entrada no estudo.

Dos 125 indivíduos incluídos, 80 (64%) eram do sexo masculino e tinham uma idade mediana de 64 anos (intervalo: 33 a 87), e 110 (89%) eram de raça branca. Os indivíduos receberam 150 mg de idelalisib por via oral, duas vezes por dia, até à evidência de progressão da doença ou de toxicidade inaceitável.

O critério de avaliação primário foi a ORR definida como a proporção de indivíduos que atingiram uma CR ou uma PR (com base nos Critérios Revisados de Resposta do Linfoma Maligno [Cheson]) e, no caso de indivíduos com macroglobulinemia de Waldenström, uma resposta menor (MR) (com base na Avaliação da Resposta na macroglobulinemia de Waldenström [Owen]). A DOR foi um critério de avaliação secundário e foi definida como o período de tempo desde a primeira resposta documentada (CR, PR ou MR) até à primeira documentação de progressão da doença ou de morte por qualquer causa. Os resultados da eficácia estão resumidos na Tabela 7.

**Tabela 7: Resumo da eficácia no estudo 101-09 (avaliação por uma IRC)**

Características	Coorte LNHi global (N=125) n (%)	Subconjunto LF (N=72) n (%)
ORR * IC 95%	72 (57,6%) 48,4 – 66,4	40 (55,6) 43,4 – 67,3
Categoria da resposta*† CR PR	13 (10,4%) 58 (46,4%)	12 (16,7%) 28 (38,9%)
DOR (meses) mediana (IC 95%)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
PFS (meses) mediana (IC 95%)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
OS (meses) mediana (IC 95%)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NA)

IC: intervalo de confiança; n: número de indivíduos que responderam

NA: não atingida

\* Resposta determinada por uma comissão de revisão independente (*independent review committee* - IRC), onde ORR = resposta completa (CR) + resposta parcial (PR) + resposta menor (MR) em indivíduos com MW.

† Na coorte LNHi global, 1 indivíduo (0,6%) com MW teve a melhor resposta global de MR

A DOR mediana para todos os indivíduos foi de 12,5 meses (12,5 meses nos indivíduos com LLPC e 11,8 meses nos indivíduos com LF, 20,4 meses nos indivíduos com LLP/MW e 18,4 meses nos indivíduos com LZM). Dos 122 indivíduos com gânglios linfáticos mensuráveis no início e após o início do estudo, 71 indivíduos (58,2%) obtiveram uma diminuição  $\geq 50\%$ , em relação ao valor inicial, da soma dos produtos dos diâmetros (SPD) das lesões de referência. Dos 53 indivíduos que não responderam, 41 (32,8%) tinham doença estável, 10 (8,0%) tinham doença progressiva e 2 (1,6%) não eram avaliáveis. A OS mediana, incluindo o seguimento a longo prazo dos 125 indivíduos, foi de 48,6 meses. A OS mediana, incluindo o seguimento a longo prazo dos indivíduos com LF, foi de 61,2 meses.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com idelalisib em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de neoplasias de células B maduras (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após a administração oral de uma dose única de idelalisib, observaram-se concentrações plasmáticas máximas em 2 a 4 horas pós-dose em condições pós-prandiais e após 0,5 a 1,5 horas em condições de jejum.

Após a administração de 150 mg de idelalisib duas vezes por dia, a  $C_{max}$  e a AUC médias (intervalo) no estado de equilíbrio foram respetivamente de 1.953 (272; 3.905) ng/ml e de 10.439 (2.349; 29.315) ng•h/ml para o idelalisib e de 4.039 (669; 10.897) ng/ml e de 39.744 (6.002; 119.770) ng•h/ml para o GS-563117. As exposições plasmáticas ( $C_{max}$  e AUC) ao idelalisib são aproximadamente proporcionais à dose entre 50 mg e 100 mg e menos do que proporcionais à dose acima de 100 mg.

### Efeitos dos alimentos

Em relação às condições de jejum, a administração de uma primeira formulação em cápsula de idelalisib com uma refeição de alto teor em gorduras não causou alterações na  $C_{max}$  e causou um aumento de 36% na  $AUC_{inf}$  média. O idelalisib pode ser administrado independentemente dos alimentos.

### Distribuição

A ligação do idelalisib às proteínas plasmáticas humanas é de 93% a 94% em concentrações observadas na clínica. A razão média entre a concentração no sangue e a concentração no plasma foi de aproximadamente 0,5. O volume de distribuição aparente do idelalisib (média) foi de aproximadamente 96 l.

### Biotransformação

O idelalisib é metabolizado principalmente através da aldeído oxidase e, numa menor extensão, através da CYP3A e da UGT1A4. O principal metabolito e o único circulante, GS-563117, é inativo contra a PI3Kδ.

### Eliminação

A semivida de eliminação terminal do idelalisib foi de 8,2 (intervalo: 1,9; 37,2) horas e a depuração aparente do idelalisib foi de 14,9 (intervalo: 5,1; 63,8) l/h após a administração oral de 150 mg de idelalisib, duas vezes por dia. Após uma dose oral única de 150 mg de idelalisib radiomarcado com [<sup>14</sup>C], aproximadamente 78% e 15% foram excretados respetivamente nas fezes e na urina. O idelalisib inalterado correspondeu a 23% da radioatividade total recuperada na urina durante 48 horas e a 12% da radioatividade total recuperada nas fezes durante 144 horas.

### Dados de interação *in vitro*

Dados *in vitro* indicaram que o idelalisib não é um inibidor das enzimas metabolizadoras CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, ou da UGT1A1, ou dos transportadores OAT1, OAT3 ou OCT2.

O GS-563117 não é um inibidor das enzimas metabolizadoras CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ou da UGT1A1, ou dos transportadores P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ou OCT2.

### Populações especiais

#### *Género e raça*

As análises da farmacocinética populacional indicaram que o género e a raça não tiveram um efeito clinicamente relevante nas exposições ao idelalisib ou ao GS-563117.

#### *Idosos*

As análises da farmacocinética populacional indicaram que a idade não teve um efeito clinicamente relevante nas exposições ao idelalisib ou ao GS-563117, incluindo indivíduos idosos (65 anos e mais de idade) em comparação com indivíduos mais jovens.

#### *Compromisso renal*

Um estudo da farmacocinética e segurança de idelalisib foi realizado em indivíduos saudáveis e em indivíduos com compromisso renal grave (CrCl estimada de 15 a 29 ml/min). Após uma dose única de 150 mg, não se observaram alterações clinicamente relevantes nas exposições ao idelalisib ou ao GS-563117 em indivíduos com compromisso renal grave em comparação com indivíduos saudáveis.

#### *Compromisso hepático*

Um estudo da farmacocinética e segurança de idelalisib foi realizado em indivíduos saudáveis e em indivíduos com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) ou grave (Classe C de Child-Pugh). Após uma dose única de 150 mg, a AUC do idelalisib (total, isto é, ligado mais não ligado) estava ~60% mais elevada no compromisso moderado e grave em comparação com os controlos correspondentes. A AUC do idelalisib (não ligado), depois de ter em conta as diferenças da ligação às proteínas, estava ~80% (1,8 vezes) mais elevada no compromisso moderado e ~152% (2,5 vezes) mais elevada no compromisso grave em comparação com os controlos correspondentes.

#### *População pediátrica*

A farmacocinética do idelalisib em indivíduos pediátricos não foi estabelecida (ver secção 4.2).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Toxicidade de dose repetida

O idelalisib induziu a depleção linfóide no baço, timo, gânglios linfáticos e no tecido linfóide associado ao intestino. Em geral, as áreas dependentes dos linfócitos B foram mais afetadas do que as áreas dependentes dos linfócitos T. Em ratos, o idelalisib tem o potencial para inibir as respostas a anticorpos T-dependentes. Contudo, o idelalisib não inibiu a resposta normal do hospedeiro ao *Staphylococcus aureus* e não exacerbou o efeito mielossupressor da ciclofosfamida. Não se considera que o idelalisib tenha uma atividade imunossupressora ampla.

O idelalisib induziu alterações inflamatórias tanto em ratos como em cães. Em estudos até 4 semanas em ratos e cães, observou-se necrose hepática respectivamente em níveis 7 e 5 vezes superiores à exposição humana com base na AUC. Observaram-se elevações das transaminases séricas correlacionadas com necrose hepática em cães, no entanto não foram observadas em ratos. Não se observou compromisso hepático ou elevações crônicas das transaminases em ratos ou cães em estudos com uma duração de 13 semanas e mais.

#### Genotoxicidade

O idelalisib não induziu mutações no ensaio de mutagênese microbiana (Ames), não foi clastogênico no ensaio de aberração cromossômica *in vitro* utilizando linfócitos humanos do sangue periférico e não foi genotóxico no estudo de micronúcleos de rato *in vivo*.

#### Carcinogenicidade

O potencial de carcinogenicidade do idelalisib foi avaliado num estudo de 26 semanas em ratinhos transgênicos RasH2 e num estudo de 2 anos em ratos. O idelalisib não foi carcinogênico em ratinhos com exposições até 1,4/7,9 (macho/fêmea) vezes a exposição em doentes com neoplasias malignas hematológicas que receberam a dose recomendada de 150 mg duas vezes por dia. Foi observado um aumento relacionado com a dose de tumores das células dos ilhéus pancreáticos com uma incidência baixa em ratos macho com exposições até 0,4 vezes a exposição humana com a dose recomendada; não foi observado um resultado similar em ratos fêmea numa margem de exposição 0,62 vezes a exposição humana com a dose recomendada.

#### Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Num estudo de desenvolvimento embrionário em ratos, observou-se aumento da perda pós-implantação, malformações (ausência de vértebras caudais e, em alguns casos, também de vértebras sacrais), variações esqueléticas e pesos corporais fetais mais baixos. As malformações foram observadas em exposições a partir de níveis 12 vezes superiores à exposição humana com base na AUC. Os efeitos sobre o desenvolvimento embrionário não foram investigados numa segunda espécie.

Observou-se degenerescência dos tubos seminíferos nos testículos em estudos de doses repetidas com uma duração de 2 a 13 semanas em cães e ratos, mas não em estudos com uma duração de 26 semanas e mais. Num estudo de fertilidade em ratos macho, observou-se diminuição do peso dos epidídimos e testículos, mas sem efeitos adversos nos parâmetros de acasalamento ou fertilidade, e sem degenerescência ou perda da espermatogênese. A fertilidade das fêmeas não foi afetada em ratos.

#### Fototoxicidade

A avaliação do potencial de fototoxicidade na linhagem celular de fibroblastos embrionários de murinos BALB/c 3T3 não foi conclusiva em relação ao idelalisib devido a citotoxicidade no ensaio *in vitro*. O principal metabolito, GS-563117, pode potenciar a fototoxicidade quando as células são expostas simultaneamente à luz UVA. Existe um risco potencial de que o idelalisib, através do seu principal metabolito, o GS-563117, possa causar fotossensibilidade em doentes tratados.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina  
Hidroxipropilcelulose (E463)  
Croscarmelose sódica  
Carboximetilamido sódico  
Estearato de magnésio

#### Revestimento por película

Álcool polivinílico (E1203)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Dióxido de titânio (E171)  
Talco (E553B)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD), com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças, contendo 60 comprimidos revestidos por película e um tampão de poliéster.

Cada embalagem exterior contém 1 frasco.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/14/938/002

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 18 de setembro de 2014

Data da última renovação: 30 de abril de 2019

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

09/2021

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.