Idélalisib ZYDELIG®

Fiche Professionnels de santé
V2, février 2024

Mécanisme d'action et indications AMM [1]

PI3K

- Thérapie ciblée : **inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase p110δ (PI3Kδ)** → induction de l'apoptose et inhibition de la prolifération des lignées cellulaires issues des lymphocytes B tumoraux et des cellules tumorales primitives
- Indications : ● **En monothérapie**, traitement des patients atteints de **lymphome folliculaire (LF) réfractaire** à deux lignes de traitement antérieures ● **En association au rituximab**, traitement des patients atteints de **leucémie lymphoïde chronique (LLC)**, ayant reçu au moins un traitement antérieur ou comme traitement de première intention en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement

Présentation et caractéristiques [1]



- Comprimé pelliculé. Existence de 2 dosages :
  - **100 mg** : orange, ovale et portant l'inscription gravée « GSI » sur une face et « 100 » sur l'autre face ;
  - **150 mg** : rose, ovale et portant l'inscription gravée « GSI » sur une face et « 150 » sur l'autre face.
- Flacon de 60 comprimés avec fermeture de sécurité enfant ; boîtes unitaires
- Conservation à température ambiante. Ne pas déconditionner dans un pilulier.

Prescription et dispensation [2]

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladies du sang
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville

Posologie & modalités de prise [1]

Posologie initiale recommandée : 300 mg/jour, en 2 doses séparées (150 mg/prise, 2 prises/jour) ; traitement en continu
Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Adaptations possibles (voir § 4.2 RCP) :

- IR **légère, modérée** ou **sévère** : aucun ajustement posologique
- IH **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique, surveillance renforcée des effets indésirables
- IH **sévère** : données insuffisantes ; prudence lors de l'administration, surveillance renforcée des effets indésirables

Modalités de prise : 2 prises/jour
à heure fixe, pendant ou en dehors des repas

- **En cas d'oubli d'une prise de moins de 6h** : prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. **En cas d'oubli d'une prise de plus de 6h** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Noter l'évènement dans le carnet de suivi[4].
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi[4].

Surveillances spécifiques [1]

NFS	Surveillance toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement. Suspension d'idélalisib si polynucléaires neutrophiles (PNN) < 500/mm³ puis surveillance au moins 1 fois/semaine jusqu'à PNN ≥ 500/mm³ → reprise d'idélalisib à une dose de 100 mg 2 fois/jour.
Fonction hépatique *(ALAT, ASAT, bilirubine totale)*	Surveillance toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois puis selon clinique. Suspension du traitement en cas d'élévation des transaminases de grade ≥ 3 ***(> 5,0 - 20,0 x Limite Supérieure Normale (LSN) ; > 5 x LSN pendant plus de 2 semaines)***. Après retour d'un grade ≤ 1 ***(> LSN - 3,0 x LSN)***, reprise du traitement à la dose de 100 mg 2 fois/jour, voire 150 mg 2 fois/jour si l'évènement ne se reproduit pas. Si l'évènement se reproduit, suspension du traitement jusqu'à retour d'un grade ≤ 1, puis reprise envisagée à 100 mg 2 fois/jour.
Fonction respiratoire	Surveillance des signes et symptômes respiratoires. Prophylaxie systématique contre *Pneumocystis jirovecii* pour tous les patients, tout au long du traitement et jusqu'à 2 à 6 mois après son interruption, selon évaluation clinique. Suspension du traitement en cas de suspicion de pneumopathie ; à résolution, la reprise du traitement peut être envisagée à la dose de 100 mg 2 fois/jour ; arrêt définitif en cas de pneumopathie symptomatique modérée ou sévère ou de pneumopathie organisée.
Allergie	Idélalisib ZYDELIG® contient un colorant azoïque, le jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques.
Contraception Grossesse, Allaitement	Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement **et durant le mois qui suit la dernière prise** ; recourir à une méthode barrière comme seconde contraception en cas d'utilisation de contraceptifs hormonaux. Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement.

©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES [1,3]

Voie métabolique principale : aldéhyde oxydase (CYP3A et UGT1A4 dans une moindre mesure)

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Association déconseillée	**Inducteurs du CYP3A4** *Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine*	↘ Concentration (C°) plasmatique de l'idélalisib (**inefficacité**). Les concentrations des inducteurs, notamment des anticonvulsivants, doivent être surveillées pendant la période de coadministration et après l'arrêt de l'inducteur.
	Substrats du CYP3A *Buspirone, colchicine, ébastine, midazolam, simvastatine, tacrolimus, triazolam, warfarine*	↗ C° Substrats (**toxicité**) : le métabolite principal de l'idélalisib, le GS-563117, est un puissant inhibiteur du CYP3A4 → d'autres médicaments moins sensibles à l'inhibition du CYP3A4 doivent être privilégiés.
	Millepertuis	↘ C° plasmatique de l'idélalisib (**inefficacité**)
Précaution d'emploi	**Antiacides gastriques, résines chélatrices** *(colestyramine, sévélamer…)*, **topiques gastro-intestinaux**	↘ Absorption intestinale de l'idélalisib (**inefficacité**) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises.
A prendre en compte	**Inhibiteurs du CYP3A/P-gp** ***Carambole***, ***Chardon-Marie***, *clarithromycine,* ***curcuma***, *inhibiteurs de protéase,* ***orange amère***, ***pamplemousse***, *posaconazole,* ***réglisse***	↗ C° plasmatique de l'idélalisib (**toxicité**) ; aucun ajustement posologique initial de l'idélalisib n'est jugé nécessaire, mais une surveillance renforcée des effets indésirables est recommandée.
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

P-gp : glycoprotéine-P

Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication

D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre CRPV en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) [1,4]

Toxicité	Conduite à tenir
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption cutanée	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émollient ± traitement des surinfections selon la sévérité. Le traitement doit être suspendu en cas de grade ≥ 3. Une fois l'éruption revenue à un grade ≤ 1, le traitement peut être repris à la dose de 100 mg 2 fois/jour. Si l'éruption ne se reproduit pas, la dose peut être à nouveau augmentée à 150 mg 2 fois/jour (à la discrétion du médecin traitant).
Réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, de syndrome de Lyell et de DRESS)	Cas rapportés lors de l'administration concomitante de l'idélalisib et d'autres médicaments connus pour être associés à ce type de syndrome (bendamustine, rituximab, allopurinol, amoxicilline et sulfaméthoxazole/triméthoprime). Le traitement par l'idélalisib doit être interrompu et le patient doit être examiné et traité en conséquence. Si un diagnostic de syndrome de Stevens-Johnson, de syndrome de Lyell ou de DRESS est confirmé, l'idélalisib doit être définitivement arrêté.
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée/Colite	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée[4]). Surveillance (NFS, fièvre). Le traitement doit être suspendu en cas de grade ≥ 3 ***(augmentation de 7 selles ou plus/jour par rapport à l'état habituel)***. Une fois la diarrhée/colite revenue à un niveau de grade ≤ 1 ***(augmentation de 4 ou moins du nombre de selles /jour par rapport à l'état initial)***, le traitement peut être repris à la dose de 100 mg 2 fois par jour. Si la diarrhée/colite ne se reproduit pas, la dose peut être à nouveau augmentée à 150 mg 2 fois par jour (à la discrétion du médecin traitant).
Affections hématologiques	
Neutropénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1 et fiche patient).
Lymphocytose	Elle apparait généralement dans les 2 premières semaines de traitement, souvent associée à une diminution de la lymphadénopathie. Elle se produit chez environ deux tiers des patients traités en monothérapie et un quart des patients traités en association. Il s'agit d'un effet pharmacodynamique qui ne doit pas être considéré comme une progression de la maladie en l'absence d'autres manifestations cliniques.
Infections et infestations	
Infections (dont pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et infection à CMV)	Sensibiliser le patient sur les mesures de réduction du risque de contamination (voir fiche patient). L'informer que tout symptôme évocateur d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires) nécessite une information sans délai auprès du médecin.

D'autres EI peuvent survenir : fièvre, triglycérides élevés… (liste non exhaustive, voir RCP).

Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre CRPV et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 01/02/2024) : 1 - RCP ; 2 - RSP ANSM ; 3 - Thésaurus IM de l'ANSM 08/2023 ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr