

Zydelig(idelalisib)使用说明书 2014 年第一版

批准日期：7 月 23, 2014；公司：Gilead Sciences, 公司

Zydelig 是第 5 个新药被 FDA 批准有突破性治疗指定和第三个有这种指定被批准治疗 CLL。

加速批准孤儿产品指定。FDA 的评价和研究中心血液学和肿瘤产品室主任 Richard Pazdur, 医学博士说：“在短于一年内，我们已见到对慢性淋巴细胞性白血病在可得到的治疗长足的进步，”“Zydelig 的批准治疗 CLL 反映突破性治疗指定程序的有前途和代表 FDA 承诺与公司合作工作加快药物开发，审评和批准。”

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/2058581b1.pdf

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/2065451b1.pdf

处方资料重点

这些重点不包括安全和有效使用 ZYDELIG 所需所有资料。请参阅 ZYDELIG 完整处方资料。

ZYDELIG® (idelalisib) 片，为口服使用

美国初次批准：2014

警告：致命性和严重毒性：肝，严重腹泻，结肠炎，肺炎，和肠道穿孔

- **Zydelig-治疗患者 14%发生致命性和/或严重肝毒性。治疗前和期间监视肝功能。建议中断和然后减低或终止 Zydelig[见剂量和给药方法(2.2)，警告和注意事项(5.1)]。**
- **Zydelig-治疗患者 14%发生致命性和/或严重和严重腹泻或结肠炎。监视严重腹泻或结肠炎发展。建议中断和然后减低或终止 Zydelig[见剂量和给药方法(2.2)，警告和注意事项(5.2)]。**
- **Zydelig-治疗患者可能发生致命性和严重肺炎。监视肺症状和双侧间质性浸润。建议中断或终止 Zydelig[见剂量和给药方法(2.2)，警告和注意事项(5.3)]。**
- **跨越临床试验 Zydelig-治疗患者可能发生致命性和严重肠道穿孔。对肠道穿孔终止 Zydelig[见警告和注意事项(5.4)]。**

适应证和用途

Zydelig 是一种激酶抑制剂适用为以下患者的治疗：

- (1) 复发慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)，与利妥昔单抗联用，在由于其他共患病将考虑对单独利妥昔单抗 适当治疗患者。(1.1)
- (2) 复发滤泡 B-细胞非霍奇金淋巴瘤 (FL) 接受至少 2 次既往全身治疗患者。(1.2)
- (3) 复发性小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL) 曾至少接受 2 次既往全身治疗患者。(1.3)

被授权加速批准对 FL 和 SLL 根据总体反应率。未确定改善患者生存或疾病相关症状。继续批准这些适应证，取决于在验证试验中证实临床获益。

剂量和给药方法

推荐起始剂量：150 mg 口服，每天 2 次。(2.1)

剂型和规格

片：150 mg, 100 mg。(3)

禁忌证

严重过敏反应反应包括过敏反应和毒性表皮细胞坏死病史。(4)

警告和注意事项

- (1) 严重皮肤反应：对患者严重皮肤反应的发展监视和终止 Zydelig。(5.5)
- (2) 过敏反应：患者对过敏反应监视和终止 Zydelig。(5.6)
- (3) 中性粒细胞减少：监视血细胞计数。(5.7)
- (4) 胚胎-胎儿毒性：可能致胎儿危害。忠告妇女对胎儿潜在风险和服用 Zydelig 时避免妊娠。(5.8)

不良反应

最常见不良反应(发生率≥20%)是腹泻，发热，疲劳，恶心，咳嗽，肺炎，腹痛，畏寒，和皮疹。(6.1).

最常见实验室异常(发生率≥30%)是中性粒细胞减少，高三酸甘油血症，高血糖，ALT 升高，和 AST 升高。(6.1).

报告怀疑不良反应，联系 Gilead Sciences 公司电话 1-800-GILEAD-5 或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 www.fda.gov/medwatch

药物相互作用

CYP3A 诱导剂：避免强 CYP3A 诱导剂与 Zydelig 共同给药。(7.1)

CYP3A 底物：避免 CYP3A 底物与 Zydelig 共同给药。(7.2)

特殊人群中使用

哺乳母亲：终止药物或哺乳。(8.3)

完整处方资料

警告：致命性和严重毒性：肝，严重腹泻，结肠炎，肺炎，和肠道穿孔

- Zydelig-治疗患者 14%发生致命性和/或严重肝毒性。治疗前和期间监视肝功能。建议中断和然后减低或终止 Zydelig[见剂量和给药方法(2.2)，警告和注意事项(5.1)]。
- Zydelig-治疗患者 14%发生致命性和/或严重和严重腹泻或结肠炎。监视严重腹泻或结肠炎发展。建议中断和然后减低或终止 Zydelig[见剂量和给药方法(2.2)，警告和注意事项(5.2)]。
- Zydelig-治疗患者可能发生致命性和严重肺炎。监视肺症状和双侧间质性浸润。建议中断或终止 Zydelig[见剂量和给药方法(2.2)，警告和注意事项(5.3)]。
- 跨越临床试验 Zydelig-治疗患者可能发生致命性和严重肠道穿孔。对肠道穿孔终止 Zydelig[见警告和注意事项(5.4)]。

1 适应证和用途

1.1 复发慢性淋巴细胞性白血病

Zydelig 是适用与利妥昔单抗联用，为有复发慢性淋巴细胞性白血病(CLL)由于其他共患病将考虑单独利妥昔单抗适当治疗患者的治疗。

1.2 复发滤泡 B-细胞非霍奇金淋巴瘤

Zydelig 是适用对复发滤泡 B-细胞非霍奇金淋巴瘤(FL)至少接受 2 次既往全身治疗患者的治疗。

对这个适应证被授权根据总体反应率加速批准[见临床研究(14.2)]。尚未确定患者生存或疾病相关症状改善。对这个适应证继续批准可能取决于在验证性试验中临床获益的验证。

1.3 复发性小淋巴细胞淋巴瘤

Zydelig 是适用对复发小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)至少接受 2 次全身治疗患者的治疗。

根据总体反应率被授权加速批准这个适应证[见临床研究(14.3)]。尚未确定患者生存或疾病相关症状改善。继续批准这个适应证取决于在验证性试验临床获益证实。

2 剂量和给药方法

2.1 推荐剂量

Zydelig 的推荐最大起始剂量是口服 150 mg 每天 2 次。

Zydelig 可有或无食物服用。应整片吞服。

继续治疗直至疾病进展或不可接受毒性。不知道对接受治疗长于几个月患者最佳和安全给药方案。

2.2 剂量调整

对 Zydelig 相关特异性毒性剂量调整指导见下表。对其他与 Zydelig 相关严重或危及生命毒性，不给药物直至毒性解决。对其他严重或危及生命毒性如中断后恢复 Zydelig，减低剂量至 100 mg 每天 2 次。其他严重或危及生命 Zydelig-相关毒性复发再次挑战应导致永久终止 Zydelig。

表 1 对由于 Zydlig 毒性剂量调整

肺炎	任何症状肺炎		
	在有任何严重程度症状性肺炎患者中终止 Zydlig		
ALT/AST	$>3.5 \times \text{ULN}$	$>5-20 \times \text{ULN}$	$>20 \times \text{ULN}$
	维持 Zydlig 剂量。至少每周监视直至 $<1 \times \text{ULN}$ 。	不给 Zydlig。至少每周监视直至 ALT/AST $<1 \times \text{ULN}$ ，然后可能在 100 mg BID 恢复 Zydlig。	永久终止 Zydlig。
胆红素	$>1.5-3 \times \text{ULN}$	$>3-10 \times \text{ULN}$	$>10 \times \text{ULN}$
	维持 Zydlig 剂量。至少每周监视直至 $<1 \times \text{ULN}$ 。	不给 Zydlig。至少每周监视直至胆红素 $<1 \times \text{ULN}$ ，然后可能在 100 mg BID 恢复 Zydlig。	永久终止 Zydlig。
腹泻*	中度腹泻	严重腹泻或住院	危及生命腹泻
	维持 Zydlig 剂量。至少每周监视直至解决。	不给 Zydlig。至少每周监视直至解决，然后可能在 100 mg BID 恢复 Zydlig。	永久终止 Zydlig。
中性粒细胞减少	ANL >1.0 至 1.5 Gi/L	ANL >0.5 至 1.0 Gi/L	ANL $<0.5 \text{ Gi/L}$
	维持 Zydlig 剂量。	维持 Zydlig 剂量。至少每周监视 ANC。	中断 Zydlig。至少每周监视 ANC 直至 ANC $\geq 0.5 \text{ Gi/L}$ ，然后可能在 100 mg BID 恢复 Zydlig。
血小板减少	血小板 50 至 $<75 \text{ Gi/L}$	血小板 25 至 $<50 \text{ Gi/L}$	血小板 $<25 \text{ Gi/L}$
	维持 Zydlig 剂量。	维持 Zydlig 剂量。至少每周监视血小板计数。	中断 Zydlig。至少每周监视血小板计数。当血小板 $\geq 25 \text{ Gi/L}$ 时可能在 100 mg BID 恢复 Zydlig。

缩写：ALT，谷丙转氨酶；AST，天门冬氨酸氨基转移酶；BID，每天 2 次；ULN，正常上限

*中度腹泻：每天增加超过基线 4-6 次排便；严重腹泻：每天超过基线增加 ≥ 7 次排便。

3 剂型和规格

150 mg 片：粉红色，椭圆形，薄膜衣片一侧凹陷有“GSI”和另一侧“150”。

100 mg 片：橙色，椭圆形，薄膜衣片一侧凹陷有“GSI”和另一侧“100”。

4 禁忌证

严重过敏反应包括 过敏反应和毒性表皮细胞坏死病史。

5 警告和注意事项

5.1 肝毒性

用 Zydlig 治疗患者 14% 发生致命性和/或严重肝毒性。ALT 或 AST 升高曾发生大于正常上限 5 倍[见不良反应(6.1)]。这些发现一般在治疗的头 12 周观察到和随给药中断可逆。在较低剂量恢复治疗后，26% 患者 ALT 和 AST 升高复发。对复发性肝毒性终止 Zydlig。

避免 Zydlig 与可能致肝毒性其他药物同时使用。

所有患者在治疗的头 3 个月每 2 周，对下一个 3 个月每 4 周，其后然后每 1 至 3 个月监视 ALT 和 AST。如 ALT 或 AST 升高超过正常上限 3 倍每周监视肝毒性直至解决。如 ALT 或 AST 是大于正常上限 5 倍，不给 Zydlig 和每周继续监视 AST，ALT 和总胆红素直至异常被解决[见剂量和给药方法(2.2)]。

5.2 严重腹泻或结肠炎

跨越临床试验 14% Zydlig-治疗患者发生严重腹泻或结肠炎(3 级或以上)[见不良反应(6.1)]。在任何时间可能发生腹泻。避免 Zydlig 和其他致腹泻药物同时使用。Zydlig 所做腹泻对泻剂 反应差。跨越试验至解决中位时间范围 1 周和 1 个月间，Zydlig 治疗的中断后和在有些情况，使用皮质激素[见剂量和给药方法(2.2)]。

5.3 肺炎

用 Zydlig 治疗患者中发生致命性和严重肺炎。服用 Zydlig 患者存在肺症状例如咳嗽，呼吸困难，缺氧，在放射检查有间质性浸润，或氧饱和度下降大于 5%应对肺炎评价。如怀疑肺炎，中断 Zydlig 直至已确定肺症状的病因。患者有肺炎被认为是 Zydlig 引起，用终止 Zydlig 治疗和给予皮质激素。

5.4 肠道穿孔

Zydlig-治疗患者发生致命性和严重肠道穿孔。在穿孔时，有些患者有中度至严重腹泻。忠告患者及时报告任何新或腹痛，畏寒，发热，恶心，或呕吐恶化。经受肠道穿孔患者永久终止 Zydlig。

5.5 严重皮肤反应

在一项 Zydlig 与利妥昔单抗和苯达莫司汀[bendamustine]联用研究中发生一例毒性表皮细胞坏死(TEN)。Zydlig-治疗患者中曾报道其他严重或危及生命(≥3 级)皮肤反应，包括剥脱性皮炎，皮疹，红斑状皮疹，全身性皮疹，黄斑皮疹，斑丘疹，丘疹性皮疹，瘙痒皮疹，剥脱性皮炎，和皮肤疾病。监视患者严重皮肤反应的发展和终止 Zydlig。

5.6 过敏反应

用 Zydlig 患者曾报道严重过敏反应，包括过敏反应。发生严重过敏反应患者中，永久终止 Zydlig 和开始适当支持性措施。

5.7 中性粒细胞减少

跨越临床试验 31%的 Zydlig-治疗患者发生治疗-出现 3 或 4 级中性粒细胞减少[见不良反应(6.1)]。对治疗的头 3 个月至少每两周监视血细胞计数，和在同时嗜中性计数低于 1.0 Gi/L 患者至少每周一次[见剂量和给药方法(2.2)]。

5.8 胚胎-胎儿毒性

根据动物中发现，当给予一位妊娠妇女 Zydlig 可能织胎儿危害。在大鼠中 Idelalisib 在全身暴露为在人推荐剂量 150 mg 每天 2 次患者报道暴露 12 倍是致畸胎。如果在妊娠期间使用药物，或如服用此药时成为妊娠，患者应被忠告对胎儿潜在危害[见特殊人群中使用(8.1)]。

忠告生殖潜能女性当服用 Zydlig 时避免成为妊娠。如果正在考虑避孕方法，治疗期间和末次 Zydlig 后至少 1 个月使用有效避孕[见特殊人群中使用(8.6)]。

6 不良反应

在处方资料其他节更详细讨论在临床试验伴随 Zydlig 以下严重不良反应。

- 肝毒性[见警告和注意事项(5.1)]
- 严重腹泻或结肠炎[见警告和注意事项(5.2)]
- 肺炎[见警告和注意事项(5.3)]
- 肠道穿孔[见警告和注意事项(5.4)]
- 严重皮肤反应[见警告和注意事项(5.5)]
- 过敏反应[见警告和注意事项(5.6)]
- 中性粒细胞减少[见警告和注意事项(5.7)]

6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的，临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

慢性淋巴细胞性白血病中临床试验总结

数据反映来自研究 1 受试者暴露于 Zydlig 安全性，其中 218 例受试者有复发 CLL 接受至 8 剂利妥昔单抗有或无 Zydlig 150 mg 每天 2 次。暴露于 Zydlig 中位时间为 5 个月。

用 Zydlig + 利妥昔单抗治疗受试者报道严重不良反应 54 例(49%)。用 Zydlig 治疗受试者报道的最频繁(≥2%)严重不良反应是肺炎(17%)，发热(9%)，败血症(8%)，发热性中性粒细胞减少 (5%)和腹泻(5%)。不良反应导致终止 Zydlig 发生在 11 例(10%)受试者。导致治疗终止最常见不良反应是肝毒性和腹泻/结肠炎。

由于不良反应或实验室异常，39 例受试者(35%)曾剂量中断和 16 例受试者(15%)曾剂量减低。剂量减低最常见理由是转氨酶升高，腹泻或结肠炎，和皮疹。

表 2 和表 3 总结对 Zydlig + 利妥昔单抗和安慰剂 + 利妥昔单抗臂常见不良反应和实验室异常。

表 2 CLL 患者报道的不良反应 ≥5%和接受 Zydelig 受试者中发生较高≥2%发生率

不良反应	Zydelig + R N=110 (%)		安慰剂 + R N=108 (%)	
	任何级别	≥3 级	任何级别	≥3 级
胃肠道疾病				
恶心	28 (25)	0	23 (21)	0
呕吐	14 (13)	0	9 (8)	0
腹泻 ^(a)	23 (21)	6 (5)	17 (16)	0
胃肠道反流疾病	7 (6)	0	1 (1)	0
口腔炎	7 (6)	2 (2)	2 (2)	0
神经系统疾病				
头痛	11 (10)	1 (1)	5 (5)	0
一般疾病和给药部位情况				
发热	38 (35)	3 (3)	18 (17)	1 (1)
畏寒	23 (21)	2 (2)	17 (16)	0
疼痛	8 (7)	0	2 (2)	0
皮肤和皮下组织疾病				
皮疹 ^(b)	20 (18)	4 (4)	7 (6)	1 (1)
呼吸, 胸, 和纵隔疾病				
肺炎 ^(c)	25 (23)	18 (16)	19 (18)	14 (13)
鼻充血	6 (5)	0	2 (2)	0
感染和虫染				
败血症 ^(d)	9 (8)	8 (7)	4 (4)	4 (4)
支气管炎	7 (6)	1 (1)	3 (3)	1 (1)
窦炎	9 (8)	0	4 (4)	0
泌尿道感染	6 (5)	0	3 (3)	2 (2)
肌肉骨骼和结缔组织疾病				
关节痛	8 (7)	1 (1)	4 (4)	1 (1)

^(a) 腹泻包括以下通用术语: 腹泻, 结肠炎。^(b) 皮疹包括以下通用术语: 剥脱性皮炎, 皮疹, 黄斑皮疹, 斑丘疹, 丘疹, 瘙痒皮疹, 和皮肤疾病。^(c) 肺炎包括术语: 肺炎, 肺炎, 肺感染, 肺浸润, 肺炎, 军团菌肺炎, 肺部感染假单胞菌, 肺炎真菌, 呼吸道感染, 下呼吸道感染, 和细菌性下呼吸道感染。^(d) 败血症包括术语: 脓血症, 脓毒性休克, 中性粒细胞减少脓血症, 和败血症综合征。
R: 利妥昔单抗

表 3 ≥10%CLL 患者存在接受 Zydelig 受试者≥5%较高发生率治疗-出现实验室异常报道

实验室参数	Zydelig + R N=110 (%)		安慰剂 + R N=108 (%)	
	任何级别	≥3 级	任何级别	≥3 级
血液学异常				
嗜中性计数减低	66 (60)	41 (37)	55 (51)	29 (27)
淋巴细胞计数减低	22 (20)	10 (9)	13 (12)	4 (4)
淋巴细胞计数增加	27 (25)	20 (18)	10 (9)	5 (5)
血清化学异常				
ALT 增加	38 (35)	9 (8)	11 (10)	1 (1)
AST 增加	27 (25)	6 (5)	15 (14)	0
GGT 增加	29 (26)	2 (2)	15 (14)	3 (3)
甘油三酯(高三酸甘油血症)	62 (56)	3 (3)	37 (34)	0
高血糖	59 (54)	8 (7)	50 (46)	2 (2)
低血糖	12 (11)	0	5 (5)	0
高钠血症	22 (20)	2 (2)	16 (15)	7 (6)

每个 CTCAE 版本 4.03 得到的级别。 R: 利妥昔单抗

在临床试验中安全性数据反映暴露于 Zydelig 在 146 例用 Zydelig 150 mg 每天 2 次治疗惰性非霍奇金淋巴瘤成年。暴露中位时间为 6.1 个月(范围 0.3 至 26.4 个月)。

73 例 (50%)受试者报告严重不良反应。发生的最频繁严重不良反应是肺炎(15%)，腹泻(11%)，和发热(9%)。

对 78 例 (53%)受试者不良反应导致中断或终止。对中断或终止最常见理由是腹泻(11%)，肺炎 (11%)，和转氨酶升高(10%)。

表 4 提供接受 Zydelig 药治疗至少 10%受试者发生的不良反应，而表 5 提供治疗-出现实验室异常。

表 4 用 Zydelig 150 mg BID 治疗惰性非霍奇金淋巴瘤患者不良反应(≥ 10%受试者)

不良反应	Zydelig 单药治疗 N=146 (%)	
	任何级别	≥3 级
胃肠道疾病		
腹泻 ^(a)	68 (47)	20 (14)
恶心	42 (29)	2 (1)
腹痛 ^(b)	38 (26)	3 (2)
呕吐	22 (15)	2 (1)
一般疾病和给药部位情况		
疲劳	44 (30)	2 (1)
发热	41 (28)	3 (2)
虚弱	17 (12)	3 (2)
外周水肿	15 (10)	3 (2)
感染和虫染		
上呼吸道感染	18 (12)	0
呼吸，胸，和纵隔疾病		
肺炎 ^(c)	37 (25)	23 (16)
咳嗽	42 (29)	1 (1)
呼吸困难	25 (17)	6 (4)
皮肤和皮下组织疾病		
皮疹 ^(d)	31 (21)	4 (3)
夜汗	18 (12)	0
神经系统疾病		
头痛	16 (11)	1 (1)
代谢和营养疾病		
食欲减低	24 (16)	1 (1)
精神疾病		
失眠	17 (12)	0

^(a) 腹泻包括以下愿用术语：腹泻，结肠炎，小肠结肠炎，和胃小肠炎症。^(b) 腹痛包括以下愿用术语：腹痛，上腹痛，下腹痛，和腹部不适。^(c) 肺炎包括术语：肺炎，肺炎[pneumonitis]，间质性肺疾病，肺浸润，吸入性肺炎，呼吸道感染，非典型肺炎，肺感染，肺囊虫肺炎，支气管肺炎，坏死性肺炎，下呼吸道感染，肺炎球菌肺炎，金黄色葡萄糖球菌肺炎，链球菌肺炎，巨细胞病毒肺炎，和呼吸道合胞病毒感染。^(d) 皮疹包括以下愿用术语：剥脱性皮炎，皮疹，红斑性皮炎，黄斑皮疹，斑丘疹，瘙痒皮疹，和剥脱性皮炎。

表 5 用 Zydelig 150 mg BID 治疗惰性非霍奇金淋巴瘤患者治疗-出现实验室异常

实验室异常	Zydelig 单药治疗 N=146 (%)		
	任何级别	3 级	4 级
血清化学异常			
ALT 增加	73 (50)	20 (14)	7 (5)
AST 增加	60 (41)	12 (8)	6 (4)
血液学异常			
嗜中性减低	78 (53)	20 (14)	16 (11)
血红蛋白减低	41 (28)	3 (2)	0
血小板减低	38 (26)	4 (3)	5 (3)

根据 CTCAE 版本 4.03 得到级别。

7 药物相互作用

7.1 其他药物对 Zydelig 的影响

CYP3A 诱导剂

当 Zydelig 与一种强 CYP3A 诱导剂共同给药时 idelalisib 的 AUC 减低 75%。避免 Zydelig 与强 CYP3A 诱导剂共同给药，例如利福平[rifampin]，苯妥因[phenytoin]，圣约翰草[St. John's wort]，或卡马西平[carbamazepine][见临床药理学(12.3)]。

CYP3A 抑制剂

当 Zydelig 与一种强 CYP3A 抑制剂共同给药时 idelalisib 的 AUC 增加 1.8-倍[见临床药理学(12.3)]。如患者正在同时服用强 CYP3A 抑制剂，监视 Zydelig 毒性征象[见警告和注意事项(5)]。遵循对不良反应剂量调整[见剂量和给药方法(2.2)]。

7.2 Zydelig 对其他药物的影响

CYP3A 底物

Zydelig 是一种强 CYP3A 抑制剂。当 Zydelig 与一个敏感 CYP3A 底物共同给药时敏感 CYP3A 底物的 AUC 增加 5.4-倍。避免 Zydelig 与 CYP3A 底物共同给药[见临床药理学(12.3)]。

8 特殊人群中使用

8.1 妊娠

妊娠类别 D[见警告和注意事项(5.8)]

风险总结

根据在动物中发现，当给予妊娠妇女 Zydelig 时可能致胎儿危害。Idelalisib 在动物中是致畸胎性。如妊娠期间使用此药，或当服用此药时患者成为妊娠，患者应被告对胎儿潜在危害。

动物数据

在一项胚胎-胎儿发育研究中，妊娠大鼠在器官形成期间被给予口服剂量 idelalisib 在 25，75，和 150 mg/kg/day。在中和高剂量观察到胚胎-胎儿毒性，根据母体体重增量减低也导致母体毒性。在 idelalisib 剂量≥75 mg/kg/day 时的不良发现包括减低胎儿体重，外部畸形(短尾)，和骨骼变异(延迟骨化和/或 e 颅骨，脊椎，和胸骨的不骨化)。在 150 mg/kg/day 剂量 idelalisib 观察到另外发现和包括泌尿生殖失血，完全再吸收，植入后丢失增加，和畸形(椎发育不全与无尾，水脑，和小眼球/无眼球)。大鼠中 75 和 150 mg/kg/day 剂量的 idelalisib 导致暴露(AUC)分别约为人推荐剂量 150 mg 每天 2 次时人暴露的 12 和 30 倍。

8.3 哺乳母亲

不知道 idelalisib 是否排泄在人乳汁。因为许多药物被排泄在人乳汁和因为哺乳婴儿来自 Zydelig 潜在严重不良反应，英做出决策是否终止哺乳或终止药物，考虑药物对母亲的重要性。

8.4 儿童使用

尚未确定低于 18 岁儿童 Zydelig 的安全性和有效性。

8.5 老年人使用

在有 FL，小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)，和 CLL 患者 Zydelig 的临床试验，131/208 例(63%)患者是年龄 65 岁和以上。未观察到有效性重大差别。在 65 岁或以上有惰性非霍奇金淋巴瘤患者与较年轻患者比较，较老患者有较高由于一种不良反应终止发生率

(28%相比较 20%)，严重不良反应较高发生率(64%相比较 37%)，和较高死亡发生率(11%相比较 5%)。在 65 岁或以上有 CLL 患者中与较年轻患者比较，老年患者有较高由于一种不良反应终止发生率(11%相比较 5%)，较高严重不良反应发生率(51%相比较 43%)，和较高死亡发生率(3%相比较 0%)。

8.6 生殖潜能女性

避孕

当妊娠期间给予时 Zydelig 可能致胎儿危害。忠告生殖潜能女性当服用 Zydelig 时避免成为妊娠。如正在考虑避孕方法，当服用 Zydelig 时和末次剂量 Zydelig 后至少一个月使用有效避孕。 忠告患者如当服用 Zydelig 时她们成为妊娠，或如怀疑妊娠，联系她们的卫生保健提供者[见特殊人群中使用(8.1)]。

8.7 肾受损

对有肌酐清除率(C_{Cr}) ≥ 15 mL/min 患者无需调整 Zydelig 剂量[见临床药理学(12.3)]。

8.8 肝受损

有 ALT 或 AST 或胆红素大于正常上限(ULN)受试者与 ALT 或 AST 或胆红素值正常健康受试者比较 idelalisib 的 AUC 增加至 1.7- 倍[见临床药理学(12.3)]。不能得到有基线 ALT 或 AST 值大于 2.5 × ULN 或胆红素值大于 1.5 × ULN 患者安全性和疗效数据，因为在研究 1 和 2 这些患者被排除纳入。有基线肝受损患者应被监视 Zydelig 毒性征象[见警告和注意事项(5)]。遵循对不良反应剂量调整[见剂量和给药方法(2.2)]。

11 一般描述

Idelalisib 是一种磷脂酰肌醇(–3)激酶的抑制剂，PI3K δ。

对 idelalisib 化学名是 5-fluoro-3-phenyl-2-[(1S)-1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]quinazolin-4(3H)-one。分子式 C₂₂H₁₈N₇O 和分子量 15.42 g/mol。Idelalisib 有以下结构式：



Idelalisib 是一种白色至灰白色固体有 pH-依赖水溶解度范围在环境温度从在 pH 5-7

Zydelig (idelalisib)片是为口服给药、每片含或 100 mg 或 150 mg 的 idelalisib 与以下无活性成分：微晶纤维素，羟基丙基纤维素，羧甲基纤维素钠，羟基乙酸淀粉钠，硬脂酸镁和一个片包衣。片含聚乙二醇，滑石，聚乙烯醇，和二氧化钛和 FD&C 黄 #6/日落黄 FCF 铝色淀(为 100 mg 片)和氧化铁红(为 150 mg 片)组成。

12 临床药理学

12.1 作用机制

Idelalisib 是一种在正常和恶性 B-细胞内表达的 PI3K δ 激酶的抑制剂。Idelalisib 诱导凋亡和抑制来自恶性 B-细胞细胞株和原代肿瘤细胞增殖。Idelalisib 抑制几条细胞信号通路，包括 B-细胞受体(BCR)信号和 CXCR4 和 CXCR5 信号，这参与 B-细胞交易和归巢[trafficking 和 homing]至淋巴结和骨髓。淋巴瘤细胞用 idelalisib 治疗导致趋化和黏附的抑制，和减低细胞活力。

12.2 药效动力学

心电图效应

在 46 例健康受试者一项安慰剂-和阳性-对照(莫西沙星[moxifloxacin]400 mg)交叉研究评价 Zydelig(150 mg 和 400 mg)对 QT/QTc 间期的影响。在剂量为最大推荐剂量 2.7 倍时，Zydelig 不延长 QT/QTc 间期(即，不大于或等于 10 ms)。

12.3 药代动力学

吸收

在空腹状态口服单剂量 Zydelig 后观察到中位 T_{max} 时间在 1.5 小时。

在空腹状态跨越剂量范围 50 mg 至 350 mg 每天 2 次 Idelalisib 暴露以低于剂量-正比例方式增加。

相对于空腹条件，与高脂肪餐给予单剂量 Zydelig 时 idelalisib AUC 增加 1.4-倍。Zydelig 可不考虑食物给予。

分布

大于 84%的 Idelalisib 结合至人血浆蛋白不依赖于浓度。均数血-血浆比值为 0.7。人群在稳态时中央室表观分布容积是 23 L。

代谢和消除

Idelalisib通过醛氧化酶和 CYP3A被代谢为其主要代谢物 GS-563117。在体外 GS-563117 对 PI3K δ 无活性。Idelalisib被 UGT1A4 进行次要代谢。

在稳态时人群表观全身清除率是 14.9 L/hr。Idelalisib 的人群末端消除半衰期为 8.2 小时。单剂量 150 mg [14C] idelalisib 后，在粪和尿中分别排泄 78%和 14%的放射性。GS-563117 占尿中反射性的 49%和占粪中的 44%。

特殊人群

年龄，性别，种族，和体重

群体药代动力学分析表明年龄，性别，种族，和体重对 idelalisib 暴露没有影响。

儿童患者

尚未在儿童患者中研究 idelalisib 的药代动力学。

肾受损患者

在健康受试者和有严重肾受损 (CLcr 15 至 29 mL/min)受试者中进行一项单剂量 150 mg Zydelig 后药代动力学研究。肌酐清除率对 idelalisib 暴露无影响。对 CLcr \geq 15 mL/min 患者无需剂量调整。

肝受损患者

在健康受试者和肝受损受试者中进行一项 Zydelig 的药代动力学研究。在 ALT 或 AST 或胆红素值大于正常上限 (ULN)受试者与正常 AST 或 ALT 或胆红素值受试者比较 AUC 几何均数增加至 1.7-倍。对基线 AST 或 ALT 大于 $2.5 \times$ ULN 或胆红素大于 $1.5 \times$ ULN 患者可以得到的安全性和疗效数据有限，因为研究 1 和 2 排除这些患者纳入。有基线肝受损患者应被监视 Zydelig 毒性征象[见黑框警告和警告和注意事项 (5.1)]。遵循对不良反应剂量调整[见剂量和给药方法 (2.2)]。

药物相互作用

体外研究

在体外，Idelalisib 是一种醛氧化酶，CYP3A，和 UGT1A4 的底物。

在体外，Idelalisib 抑制 CYP2C8，CYP2C19，CYP3A，和 UGT1A1 和 GS-563117 抑制 CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP3A 和 UGT1A1。Idelalisib 和 GS-563117 可能不抑制 CYP1A，CYP2B6，和 CYP2D6。

在体外，Idelalisib 诱导 CYP2B6 和 CYP3A4，但不诱导 CYP1A2。GS-563117 不诱导这些酶。

在体外，Idelalisib 和 GS-563117 是 P-糖蛋白 (P-gp)和 BCRP 的底物。Idelalisib 不是 OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，或 OCT2 的底物。GS-563117 不是 OATP1B1 或 OATP1B3 的底物。

在体外，Idelalisib 抑制 P-gp，OATP1B1，和 OATP1B3，而 GS-563117 抑制 OATP1B1，OATP1B3。Idelalisib 可能不抑制 BCRP，OCT2，OAT1，或 OAT3，而 GS-563117 很可能不抑制 P-gp，BCRP，OCT2，OAT1，或 OAT3。

其他药物对 Idelalisib 的影响

在健康受试者中单独和利福平(一种强 CYP3A 和 P-gp 诱导剂)600 mg 每天 1 次共 8 天后给予单剂量 150 mg 的 Zydelig。利福平减低 idelalisib 几何均数 AUC 75%和 Cmax 几何均数 58%。避免 Zydelig 与强 CYP3A 和 P-gp 诱导剂共同给药。

在健康受试者中单独和酮康唑[ketoconazole](一种强 CYP3A 和 P-gp 抑制剂) 400 mg 每天共 4 天后给予单剂量 400 mg 的 Zydelig。酮康唑增加 idelalisib 几何均数 AUC 为 1.8-倍。未观察到 Cmax 几何均数的变化。同时服用 CYP3A 抑制剂患者应被监视 Zydelig 毒性的征象[见警告和注意事项 (5)]。遵循对不良反应的剂量调整[见剂量和给药方法 (2.2)]。

Idelalisib 对其他药物的影响

在健康受试者中单独和 Zydelig 150 mg 共 15 剂后，口服单剂量咪达唑仑[midazolam] 5 mg。咪达唑仑 Cmax 几何均数增加 2.4-倍和咪达唑仑 AUC 几何均数增加 5.4-倍。避免 Zydelig 与 CYP3A 底物共同给药，因为 Zydelig 是一个强 CYP3A 抑制剂。

在健康受试者中单独和 Zydelig 150 mg 共 12 剂后给予单剂量 10 mg 罗伐他汀[rosuvastatin] (OATP1B1 和 OATP1B3 底物)。未观察到暴露于罗伐他汀变化。。

在健康受试者中单独和 19 剂 Zydelig 150 mg 后给予单剂量 0.5 mg 地高辛[digoxin] (P-gp 底物)。未观察到暴露于地高辛变化。

13 非临床毒理学

13.1 癌发生，突变发生，生育力受损

未曾用 idelalisib 进行致癌性研究。

在突变发生(Ames)试验 Idelalisib 不诱发突变和用人外周血淋巴球细胞体外染色体畸变试验不是致染色体畸变剂。在体内雄性大鼠在高剂量 2000 mg/kg Idelalisib 微核研究是遗传毒性。Idelalisib 可能损害人生育力。在生育力研究，处理雄性大鼠 (25, 50, 或 100 mg/kg/day idelalisib) 与未处理雌性交配。在所有剂量水平观察到附睾和睾丸重量减低和在中和高剂量精子浓度减低；但是，对生育力参数没有不良影响。在雄性剂量导致一个暴露(AUC)是约患者在推荐剂量 150 mg 每天 2 次时暴露的 50%。

在一项分开生育力研究中，处理的雌性大鼠 (25, 50, 或 100 mg/kg/day idelalisib)与未处理雄性交配。对生育力参数无不良影响；但是，在高剂量活胚胎数减低。在雌性高剂量导致一个暴露(AUC)约为患者在推荐剂量 150 mg 每天 2 次时暴露 17-倍。

13.2 动物药理学和/或毒理学

在动物观察的毒性和在患者未报道包括心脏毒性(心肌病变，炎症，和心脏重量增加)和胰腺发现(炎症，出血，和腺泡变性低发生率和增生)。Sprague-Dawley 大鼠毒理学研究观察到这些发现在暴露(AUCs)较高于患者在推荐剂量 150 mg 每天 2 次报道的暴露。心脏炎症主要见于 28-天大鼠研究 s，其他发现是在 13-周和/或 6-个月研究观察到。

14 临床研究

14.1 复发慢性淋巴细胞性白血病

在一项随机化，双盲，安慰剂-对照研究(研究 1)在 220 例需要治疗和不能耐受标准化学免疫治疗由于共存医学情况，当用肌酐清除率

在研究 1 中，中位年龄 71 岁(范围 47, 92)有 78%超过 65, 66%为男性，和 90%为高加索人。自诊断中位时间 8.5 年。既往治疗中位数为 3。接近所有(96%)受试者曾接受既往抗-CD20 单克隆抗体。最常见(>15%)既往方案为：苯达莫司汀 + 利妥昔单抗 (98 受试者，45%) [BR]，氟达拉滨 [fludarabine] + 环磷酰胺 [cyclophosphamide] + 利妥昔单抗 (75 受试者，34%)，单药利妥昔单抗 (67 受试者，31%)，氟达拉滨 + 利妥昔单抗 (37 受试者，17%)，和苯丁酸氮芥 [chlorambucil] (36 受试者，16%)。主要终点由独立审评委员会 (IRC) 评估的无进展生存 (PFS)。在预先指定的第一次中期分析后对疗效试验停止。第二次中期分析继续显示 Zydelig + 利妥昔单抗统计显著超过安慰剂 + 利妥昔单抗对主要终点 PFS (HR: 0.18, 95% CI[0.10, 0.32], p < 0.0001)。在表 6 显示疗效结果和图 1 显示 Kaplan-Meier 曲线。

表 6 来自研究 1 疗效结果

		Zydelig + R n=110	安慰剂 + R n=110
PFS	中位数(月数) (95% CI)	NR (10.7, NR)	5.5 (3.8, 7.1)
	危害比(95% CI)	0.18 (0.10, 0.32)	
	P-值	< 0.0001 [†]	

R: 利妥昔单抗; PFS: 无进展生存; NR: 未达到; [†] 对 PFS 的 p 值是根据分层对数秩检验

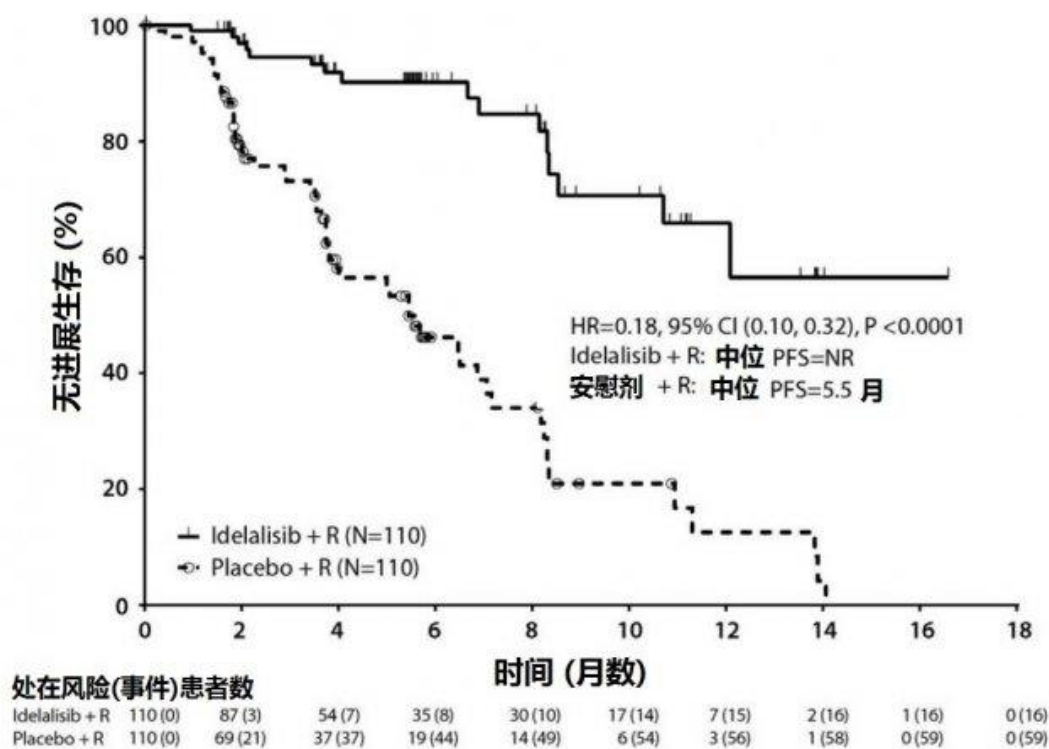


图 1 研究 1 IRC-评估 PFS 的 Kaplan-Meier 图

14.2 复发滤泡 B-细胞非霍奇金淋巴瘤

在一项包括 72 例有滤泡 B-细胞非霍奇金淋巴瘤单臂多中心临床试验用利妥昔单抗和一个烷化剂后 6 个月内已复发和已接受至少 2 次既往治疗患者中评价 Zydrelig 在 FL 患者中评价安全性和疗效。中位年龄为 62 岁 (范围 33 至 84)，54% 为男性，和 90% 为高加索人。在纳入时，92% 患者有基线 ECOG 体能状态 0 或 1。自诊断中位时间为 4.7 年和既往治疗中位数为 4 (范围 2 至 12)。最常见既往组合方案为 R-CHOP (49%)，BR (50%)，和 R-CVP (28%)。在基线时，33% 患者已牵连淋巴结外和 26% 有骨髓牵连。

患者接受口服 150 mg 的 Zydrelig 每天 2 次直至疾病进展证据或不可接受毒性。按对恶性淋巴瘤修改的国际工作组反应标准评估肿瘤反应。主要终点是独立审评委员会评估总体反应率 (ORR)。在表 7 中总结疗效结果。

表 7 复发滤泡淋巴瘤患者中总体反应率(ORR)和反应时间(DOR)

	N=72
ORR 95% CI	39 (54%) (42, 66%)
CR	6 (8%)
PR	33 (46%)
* DOR 中位数, 月数(范围)	中位数不能评价(0.0+, 14.8+)

CI=可信区间; CR= 完全缓解; PR= 部分缓解; * Kaplan-Meier 估计值

至反应的中位时间为 1.9 个月 (范围 1.6 - 8.3)。

14.3 复发性小淋巴细胞白细胞

在一项单臂多中心临床试验其中包括 26 例曾至少接受 2 次既往治疗，和用利妥昔单抗一种烷化剂后 6 个月内已复发的小淋巴细胞白细胞患者 (SLL) 中评价 Zydrelig 的安全性和疗效。中位年龄为 65 岁 (范围 50 至 87)，73% 为男性，和 81% 为高加索人。在纳入时，96% 患者有基线 ECOG 体能状态 0 或 1。自诊断中位时间为 6.7 年和既往治疗中位数为 4 (范围 2 至 9)。最常见既往组合方案为 BR (81%)，FCR (62%) 和 R-CHOP (35%)。在基线时，27% 患者有淋巴结外牵连。

受试者接受口服 150 mg of Zydrelig 每天 2 次直至疾病进展证据或不可接受毒性。按照对恶性淋巴瘤修改的国际工作组反应标准评估肿瘤反应。主要终点是独立审评委员会评估的总体反应率 (ORR)。表 8 中总结疗效结果。

表 8 复发小淋巴细胞淋巴瘤患者中总体反应率(ORR)和反应时间(DOR)

	N=26
ORR 95% CI	15 (58%) (37, 77%)
CR	0
PR	15 (58%)
* DOR 中位数, 月数(范围)	11.9 (0.0+, 14.7+)

CI = 可信区间; CR = 完全缓解; PR = 部分缓解; * 至反应中位时间 Kaplan-Meier 估计值为 1.9 个月(范围 1.6-8.3)。

16 如何供应/贮存和处置

Zydelig 片供应如下：

片强度	包装结构	NDC 号.	片描述; 片上凹陷
150 mg	高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶与聚酯纤维	61958-1702-1	椭圆形; 粉红色; 一侧“150”和另一侧“GSI”
100 mg	光纤环, 与防儿童密封盖。每瓶含 60 膜包衣片。	61958-1701-1	椭圆形; 橙色; 一侧“100”和另一侧“GSI”

贮存于 20 - 30 °C (68 - 86 °F) 间外出允许 15 - 30 °C (59 - 86 °F)。

- 只在原始包装发配。
- 如密封瓶盖破坏或丢失不要使用。

17 患者咨询资料

忠告患者阅读 FDA-批准的患者使用说明书(用药指南)。

建议医生和卫生保健专业人员用 Zydelig 治疗前与患者讨论以下：

- 肝毒性

忠告患者 Zydelig 可能致肝酶显著升高，和当服用 Zydelig 时建议系列测试血清肝检验 (ALT, AST, 和胆红素)[见警告和注意事项 (5.1)]。忠告患者报告肝功能失调症状包括黄疸，瘀伤，腹痛，或出血。

- 严重腹泻或结肠炎

忠告患者 Zydelig 可能致严重腹泻或结肠炎和如一天内大肠运动数增加 6 次或以上立即告知其 卫生保健提供者[见警告和注意事项 (5.2)]。

- 肺炎

忠告患者肺炎的可能性，和报告任何新或恶化呼吸症状包括咳嗽或呼吸困难[见警告和注意事项 (5.3)]。

- 肠道穿孔

忠告患者肠道穿孔的可能性和如经受严重腹痛立即告知其卫生保健提供者[见警告和注意事项 (5.4)]。

- 严重皮肤反应

忠告患者 Zydelig 可能致严重皮肤反应和如他们发生严重皮肤反应立即告知其卫生保健提供者[见警告和注意事项 (5.5)]。

- 过敏反应

忠告患者用 Zydelig 治疗期间可能发生过敏反应和如他们经受过敏反应症状立即告知其卫生保健提供者[见警告和注意事项 (5.6)]。

- 中性粒细胞减少

忠告患者需要定期监视血细胞计数。忠告患者如他们发生发热或任何感染征象立即告知其 卫生保健提供者[见警告和注意事项 (5.7)]。

- 妊娠和哺乳

忠告妇女对胎儿潜在危害和用 Zydelig 治疗期间避免妊娠。如正在考虑避孕方法，忠告治疗期间和完成治疗后至少一个月使用适当避孕。还忠告患者当服用 Zydelig 时不要哺乳[见警告和注意事项 (5.8)和特殊人群中使用 (8.1, 8.3, 和 8.6)]。

- 服用 Zydelig 指导

忠告患者精确按处方服用 Zydelig 和不要改变其剂量或停止服用 Zydelig 除非她们的卫生保健提供者告诉去做。Zydelig 可有或无食物服用。应整吞 Zydelig 片。忠告患者如果丢失一剂 Zydelig 小于 6 小时，直接服用丢失剂量和与寻常一样服下次剂量。如被丢失 Zydelig 剂量多于 6 小时，忠告患者等待和与寻常时间一样服下次剂量。