

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zydelig 100 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de idelalisib.

### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 0,1 mg de amarillo anaranjado FCF (E110) (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color naranja y forma ovalada, con unas dimensiones de 9,7 mm por 6,0 mm y con “GSI” grabado por un lado y “100” por el otro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Zydelig está indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC):

- que han recibido al menos un tratamiento anterior (ver sección 4.4), o bien
- como tratamiento de primera línea en presencia de delección en 17p o mutación de *TP53* en pacientes que no son adecuados para recibir ningún otro tratamiento (ver sección 4.4).

Zydelig está indicado en monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con linfoma folicular (LF) refractario a dos líneas de tratamiento anteriores (ver sección 4.4).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Zydelig se debe realizar por un médico con experiencia en el uso de terapias anticancerosas.

#### Posología

La dosis recomendada es de 150 mg de idelalisib dos veces al día. Se debe continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos tóxicos inaceptables.

Si un paciente omite una dosis de Zydelig y han transcurrido un máximo de 6 horas con respecto a la hora a la que lo toma normalmente, debe tomar la dosis omitida lo antes posible y proseguir con su horario posológico habitual. Si un paciente omite una dosis y han transcurrido más de 6 horas, no debe tomar la dosis omitida, sino simplemente proseguir con su horario posológico habitual.

#### Modificación de la dosis

##### *Elevación de las transaminasas hepáticas*

Se debe interrumpir el tratamiento con Zydelig en caso de elevación de grado 3 o 4 de las aminotransferasas (alanina aminotransferasa [ALT]/aspartato aminotransferasa [AST] >5 veces el límite superior de la normalidad [LSN]). Una vez que los valores hayan retornado al grado 1 o inferior (ALT/AST ≤3 veces el LSN), se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día.

Si el problema no recurre, la dosis se puede incrementar de nuevo a 150 mg dos veces al día según el criterio del médico responsable del tratamiento.

Si el problema recurre, se debe interrumpir el tratamiento con Zydelig hasta que los valores retornen al grado 1 o inferior, después de lo cual se puede considerar el reinicio en dosis de 100 mg dos veces al día según el criterio del médico (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### *Diarrea/colitis*

Se debe interrumpir el tratamiento con Zydelig en caso de diarrea/colitis de grado 3 o 4. Una vez que la diarrea/colitis haya retornado al grado 1 o inferior, se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día. Si la diarrea/colitis no recurre, la dosis se puede incrementar de nuevo a 150 mg dos veces al día según el criterio del médico responsable del tratamiento (ver sección 4.8).

#### *Neumonitis*

Se debe interrumpir el tratamiento con Zydelig en caso de sospecha de neumonitis. Una vez resuelta la neumonitis y si resulta adecuado un nuevo tratamiento, se puede considerar la reanudación del tratamiento con dosis de 100 mg dos veces al día. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con Zydelig en caso de neumonitis sintomática moderada o grave, o neumonía organizada (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### *Exantema*

Se debe interrumpir el tratamiento con Zydelig en caso de exantema de grado 3 o 4. Una vez que el exantema haya retornado al grado 1 o inferior, se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día. Si el exantema no recurre, la dosis se puede incrementar de nuevo a 150 mg dos veces al día según el criterio del médico responsable del tratamiento (ver sección 4.8).

#### *Neutropenia*

Se debe interrumpir el tratamiento con Zydelig en los pacientes mientras su recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea inferior a 500 por  $\text{mm}^3$ . Se debe realizar RAN al menos semanalmente hasta que el RAN sea  $\geq 500$  por  $\text{mm}^3$  cuando se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día (ver sección 4.4).

<b>RAN 1.000 a <math>&lt;1.500/\text{mm}^3</math></b>	<b>RAN 500 a <math>&lt;1.000/\text{mm}^3</math></b>	<b>RAN <math>&lt;500/\text{mm}^3</math></b>
Mantener el tratamiento con Zydelig.	Mantener el tratamiento con Zydelig.  Realizar el RAN al menos semanalmente.	Interrumpir el tratamiento con Zydelig.  Realizar el RAN al menos semanalmente hasta que sea $\geq 500/\text{mm}^3$ y, a continuación, se puede reanudar el tratamiento con Zydelig en dosis de 100 mg dos veces al día.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar de forma específica la dosis en los pacientes de edad avanzada (edad  $\geq 65$  años) (ver sección 5.2).

##### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ver sección 5.2).

### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis al iniciar el tratamiento con Zydelig en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, pero se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas (ver secciones 4.4 y 5.2).

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones posológicas para pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administre Zydelig en esta población y se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas (ver secciones 4.4 y 5.2).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zydelig en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Zydelig se administra por vía oral. Se debe indicar a los pacientes que traguen el comprimido entero. El comprimido recubierto con película no se debe masticar ni machacar. El comprimido recubierto con película se puede tomar acompañado o no de alimentos (ver sección 5.2).

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Infecciones graves

No se debe iniciar el tratamiento con Zydelig en los pacientes en presencia de infección sistémica en curso bacteriana, fúngica o vírica.

Se han producido infecciones graves y mortales con idelalisib, incluidas infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) y por citomegalovirus (CMV). Por lo tanto, se debe administrar profilaxis contra la NPJ a todos los pacientes durante todo el tratamiento con idelalisib y durante un periodo de 2 a 6 meses tras la interrupción del tratamiento. La duración de la profilaxis posterior al tratamiento se debe basar en el criterio clínico y tener en cuenta los factores de riesgo de cada paciente tales como el tratamiento concomitante con corticosteroides y la neutropenia prolongada (ver sección 4.8).

Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas respiratorios en los pacientes durante todo el tratamiento e indicarles que notifiquen con rapidez nuevos síntomas respiratorios.

Se recomienda realizar un seguimiento clínico y analítico periódico para la detección de infecciones por CMV en pacientes con serología positiva para el CMV al inicio del tratamiento con idelalisib o que tienen otra evidencia de antecedentes de infección por CMV. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con viremia por CMV que no presenten signos clínicos asociados de infección por CMV. En el caso de los pacientes que presenten pruebas de viremia por CMV y signos clínicos de infección por CMV, se debe considerar la interrupción del tratamiento con idelalisib hasta que se haya resuelto la infección. Si se considera que los beneficios de reanudar el tratamiento con idelalisib son superiores a los riesgos, se debe considerar la administración de tratamiento anticipado frente al CMV.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), tras el uso de idelalisib en el contexto de tratamientos inmunosupresores previos o concomitantes que se han asociado con la LMP. Los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales, nuevos o que hayan empeorado. Si se sospecha de LMP, se deben llevar a cabo pruebas diagnósticas apropiadas y se debe suspender el tratamiento hasta que se haya descartado la LMP. Si existe alguna duda, se debe considerar la derivación a un neurólogo y las medidas diagnósticas apropiadas para LMP, incluida una resonancia magnética (RM) preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y la repetición de evaluaciones neurológicas.

### Neutropenia

Durante el tratamiento han surgido casos de neutropenia de grado 3 o 4, incluida neutropenia febril, en pacientes tratados con idelalisib. Se deben realizar recuentos sanguíneos en todos los pacientes al menos cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento con idelalisib, y al menos semanalmente en los pacientes mientras el RAN sea inferior a 1.000 por mm<sup>3</sup> (ver sección 4.2).

### Hepatotoxicidad

En los ensayos clínicos con idelalisib se han observado elevaciones de la ALT y la AST de grados 3 y 4 (>5 veces el LSN). Se han notificado también casos de lesión hepatocelular, incluida la insuficiencia hepática. Los aumentos de las transaminasas hepáticas se observaron fundamentalmente durante las 12 primeras semanas de tratamiento, y revirtieron con la interrupción de la dosis del medicamento (ver sección 4.2). De los pacientes que reanudaron el tratamiento con idelalisib a una dosis más baja, el 26 % presentaron recurrencia de la elevación de ALT/AST. El tratamiento con Zydelig debe interrumpirse en caso de elevación de ALT/AST de grados 3 o 4 y se debe controlar la función hepática. El tratamiento puede reanudarse a una dosis más baja una vez que los valores hayan retornado al grado 1 o inferior (ALT/AST ≤ 3 veces el LSN).

Se debe controlar la ALT, la AST y la bilirrubina total en todos los pacientes cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado a partir de entonces. Si se observan elevaciones de la ALT y/o la AST de grado 2 o superior, se deben controlar semanalmente la ALT, la AST y la bilirrubina total de los pacientes hasta que los valores retornen al grado 1 o inferior.

### Diarrea/colitis

Se produjeron casos de colitis grave relacionada con el medicamento, relativamente tarde (meses) con respecto al inicio de la terapia, a veces con agravación rápida, pero se resolvieron en pocas semanas con la interrupción de la dosis del medicamento y tratamiento sintomático adicional (p. ej., medicamentos antiinflamatorios, como budesonida entérica).

La experiencia del tratamiento de pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal es muy limitada.

### Neumonitis y neumonía organizada

Se han notificado casos de neumonitis y neumonía organizada (algunos con desenlace mortal), con idelalisib. Se debe interrumpir la administración de idelalisib y evaluar a los pacientes que presentan acontecimientos pulmonares graves en busca de una causa explicativa. En caso de diagnóstico de neumonitis sintomática moderada o grave, o neumonía organizada, se debe iniciar el tratamiento adecuado e interrumpir de forma permanente el tratamiento con idelalisib.

### Reacciones cutáneas graves

Con idelalisib se ha producido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Se han notificado casos de SSJ y NET con desenlace mortal cuando idelalisib se administró de forma concomitante con otros medicamentos asociados a estos síndromes. Si se sospecha SSJ, NET o DRESS, se debe interrumpir la administración de idelalisib y evaluar y tratar al paciente en consecuencia. Si se confirma un diagnóstico de SSJ, NET o DRESS, se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con idelalisib.

### Inductores de CYP3A

La exposición a idelalisib se puede ver reducida cuando se administra de forma concomitante con inductores de CYP3A como la rifampicina, la fenitoína, la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o la carbamazepina. Como una reducción de la concentración plasmática de idelalisib puede ocasionar una disminución de la eficacia, se debe evitar la administración concomitante de Zydelig con inductores moderados o potentes de CYP3A (ver sección 4.5).

### Sustratos de CYP3A

El principal metabolito de idelalisib, GS-563117, es un potente inhibidor de CYP3A4. Por tanto, idelalisib tiene el potencial de interactuar con medicamentos metabolizados por CYP3A, lo que puede dar lugar a un aumento de las concentraciones séricas del otro medicamento (ver sección 4.5). Cuando se administra idelalisib de forma concomitante con otros medicamentos, se debe consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto del otro medicamento para conocer las recomendaciones acerca de la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4. Se debe evitar el tratamiento concomitante de idelalisib con sustratos de CYP3A con reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (p. ej. alfuzosina, amiodarona, cisaprida, pimozida, quinidina, ergotamina, dihidroergotamina, quetiapina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam) y utilizar si es posible medicamentos alternativos menos sensibles a la inhibición por CYP3A4.

### Insuficiencia hepática

Se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática, ya que se espera que la exposición aumente en esta población, en particular en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática grave en los ensayos clínicos de idelalisib. Se recomienda precaución cuando se administre Zydelig en esta población.

### Hepatitis crónica

No se ha estudiado idelalisib en pacientes con hepatitis crónica activa incluyendo hepatitis vírica. Se debe actuar con precaución cuando se administre Zydelig en pacientes con hepatitis activa.

### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante el tratamiento con idelalisib y durante el mes siguiente a su interrupción (ver sección 4.6). Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales deben añadir un método de barrera como segundo método anticonceptivo, ya que actualmente se desconoce si idelalisib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales.

### Excipientes

Zydelig contiene el colorante azo amarillo anaranjado FCF (E110), que puede causar reacciones alérgicas.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Idelalisib se metaboliza principalmente a través de una aldehído oxidasa y, en menor grado, de CYP3A y una glucuronidación (UGT1A4). Su principal metabolito es GS-563117, que carece de actividad farmacológica. Idelalisib y GS-563117 son sustratos de P-gp y BCRP.

### Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de idelalisib

#### *Inductores de CYP3A*

En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de una dosis única de 150 mg de idelalisib con rifampicina (un potente inductor de CYP3A) generaba una reducción de aproximadamente el 75 % en la AUC<sub>inf</sub> de idelalisib. Se debe evitar la administración concomitante de Zydelig con inductores moderados o potentes de CYP3A como la rifampicina, la fenitoína, la hierba de San Juan o la carbamazepina, ya que esto puede ocasionar una disminución de la eficacia (ver sección 4.4).

#### *Inhibidores de CYP3A/P-gp*

En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de una dosis única de 400 mg de idelalisib con 400 mg una vez al día de ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A, P-gp y BCRP) generaba un aumento del 26 % en la C<sub>max</sub> y un aumento del 79 % en la AUC<sub>inf</sub> de idelalisib. No se considera necesario efectuar un ajuste inicial de la dosis de idelalisib

cuando se administra con inhibidores de CYP3A/P-gp, pero se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.

### Efecto de idelalisib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

#### *Sustratos de CYP3A*

El principal metabolito de idelalisib, GS-563117, es un potente inhibidor de CYP3A. En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de idelalisib con midazolam (un sustrato sensible de CYP3A) generaba un aumento de aproximadamente el 140 % en la  $C_{max}$  y de alrededor del 440 % en la  $AUC_{inf}$  del midazolam debido a la inhibición de CYP3A por GS-563117. La administración concomitante de idelalisib con sustratos de CYP3A puede aumentar sus exposiciones sistémicas y aumentar o prolongar su actividad terapéutica y sus reacciones adversas. *In vitro*, la inhibición de CYP3A4 fue irreversible y se espera por tanto que se tarde varios días en regresar a una actividad enzimática normal después de interrumpir la administración de idelalisib.

En la Tabla 1 se enumeran las posibles interacciones entre idelalisib y los medicamentos administrados de forma concomitante que son sustratos de CYP3A (el aumento se indica como “↑”). Esta lista no es exhaustiva y solo pretende servir de orientación. En general, se debe consultar la ficha técnica del otro medicamento para conocer las recomendaciones acerca de la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4 (ver sección 4.4).

**Tabla 1: Interacciones entre idelalisib y otros medicamentos que son sustratos de CYP3A**

Medicamento	Efecto esperado de idelalisib sobre los niveles del medicamento	Recomendación clínica para su administración concomitante con idelalisib
<b>ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA 1</b>		
Alfuzosina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con alfuzosina.
<b>ANALGÉSICOS</b>		
Fentanilo, alfentanilo, metadona, buprenorfina/naloxona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención las reacciones adversas (p. ej., depresión respiratoria, sedación).
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Amiodarona, quinidina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con amiodarona o quinidina.
Bepridil, disopiramide, lidocaína	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
<b>ANTINEOPLÁSICOS</b>		
Inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, también vincristina y vinblastina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención la tolerancia a estos antineoplásicos.
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Warfarina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar el cociente internacional normalizado (INR) durante la administración concomitante y después de interrumpir el tratamiento con idelalisib.
<b>ANTIPILEPÍTICOS</b>		
Carbamazepina	↑ concentraciones séricas	Se deben vigilar los niveles de antiepilépticos.

<b>Medicamento</b>	<b>Efecto esperado de idelalisib sobre los niveles del medicamento</b>	<b>Recomendación clínica para su administración concomitante con idelalisib</b>
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
Trazodona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda un cuidadoso ajuste de la dosis del antidepresivo y vigilar la respuesta al mismo.
<b>ANTIGOTOSOS</b>		
Colchicina	↑ concentraciones séricas	Se pueden requerir reducciones de la dosis de colchicina. No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con colchicina a pacientes con insuficiencia renal o hepática.
<b>ANTIHIPERTENSIVOS</b>		
Amlodipino, diltiazem, felodipino, nifedipino, nicardipino	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica del efecto terapéutico y de las reacciones adversas.
<b>ANTINFECCIOSOS</b>		
<b>Antifúngicos</b>		
Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifabutina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda aumentar la vigilancia de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, entre ellas neutropenia y uveítis.
<b>Inhibidores de la proteasa del VHC</b>		
Boceprevir, telaprevir	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
<b>Antibióticos macrólidos</b>		
Claritromicina, telitromicina	↑ concentraciones séricas	No se requiere ajuste de la dosis de claritromicina en los pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCl] 60-90 ml/min). Se recomienda vigilancia clínica en los pacientes con CrCl <90 ml/min. En los pacientes con CrCl <60 ml/min, se deben considerar antibacterianos alternativos.  Se recomienda vigilancia clínica para la telitromicina.
<b>ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS</b>		
Quetiapina, pimozida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con quetiapina o pimozida.  Pueden considerarse medicamentos alternativos, como la olanzapina.
<b>ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA</b>		
Bosentano	↑ concentraciones séricas	Hay que actuar con precaución y observar estrechamente a los pacientes en busca de toxicidad relacionada con bosentano.



<b>Medicamento</b>	<b>Efecto esperado de idelalisib sobre los niveles del medicamento</b>	<b>Recomendación clínica para su administración concomitante con idelalisib</b>
<b>ALCALOIDES ERGÓTICOS</b>		
Ergotamina, dihidroergotamina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con ergotamina o dihidroergotamina.
<b>FÁRMACOS ESTIMULANTES DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL</b>		
Cisaprida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con cisaprida.
<b>GLUCOCORTICOIDES</b>		
Corticosteroides inhalados/nasales: Budesonida, fluticasona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
Budesonida oral	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica en busca de un aumento de los signos/síntomas de los efectos de los corticosteroides.
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</b>		
Lovastatina, simvastatina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con lovastatina o simvastatina.
Atorvastatina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica y se puede considerar una dosis inicial más baja de atorvastatina. Alternativamente, se puede considerar el cambio a pravastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
<b>IMMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia terapéutica.
<b>AGONISTA BETA INHALADO</b>		
Salmeterol	↑ concentraciones séricas	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol e idelalisib. La combinación puede ocasionar un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares asociados al salmeterol, entre ellos prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.

Medicamento	Efecto esperado de idelalisib sobre los niveles del medicamento	Recomendación clínica para su administración concomitante con idelalisib
<b>INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA</b>		
Sildenafil	↑ concentraciones séricas	Para la hipertensión arterial pulmonar: No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con sildenafil.
Tadalafilo	↑ concentraciones séricas	Hay que actuar con precaución, considerando incluso una reducción de la dosis, cuando se administre tadalafilo de forma concomitante con idelalisib.
Sildenafil, tadalafilo	↑ concentraciones séricas	Para la disfunción eréctil: Hay que actuar con especial precaución y se puede considerar una reducción de la dosis cuando se prescriba sildenafil o tadalafilo con idelalisib, con mayor vigilancia de los acontecimientos adversos.
<b>SEDANTES/HIPNÓTICOS</b>		
Midazolam (oral), triazolam	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con midazolam (oral) o triazolam.
Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar la concentración de los sedantes/hipnóticos y puede considerarse una reducción de la dosis.

#### *Sustratos de CYP2C8*

*In vitro*, idelalisib inhibió e indujo CYP2C8, pero se desconoce si esto se traduce en algún efecto *in vivo* sobre los sustratos de CYP2C8. Se recomienda precaución si se utiliza Zydelig junto con medicamentos con índices terapéuticos estrechos que son sustratos de CYP2C8 (paclitaxel).

#### *Sustratos de enzimas inducibles (p. ej., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y UGT)*

*In vitro*, idelalisib fue un inductor de varias enzimas y no se puede excluir un riesgo de menor exposición y por tanto disminución de la eficacia de los sustratos de enzimas inducibles como CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y UGT. Se recomienda precaución si se utiliza Zydelig junto con medicamentos con índices terapéuticos estrechos que son sustratos de estas enzimas (warfarina, fenitoína, S-mefenitoína).

#### *Sustratos de BCRP, OATP1B1, OATP1B3 y P-gp*

La administración concomitante de varias dosis de idelalisib 150 mg dos veces al día a sujetos sanos ocasionó exposiciones similares a rosuvastatina (AUC IC del 90 %: 87, 121) y digoxina (AUC IC del 90 %: 98, 111), lo que sugiere que idelalisib no provoca una inhibición clínicamente relevante de BCRP, OATP1B1/1B3 o P-gp sistémica. No se puede excluir un riesgo de inhibición de la P-gp en el tubo digestivo, que podría ocasionar una mayor exposición a los sustratos sensibles a la P-gp intestinal como dabigatrán etexilato.

### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/anticoncepción

De acuerdo con los hallazgos en animales, idelalisib puede causar daños fetales. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con Zydelig y hasta un mes después de su finalización. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante el tratamiento con Zydelig y durante el mes siguiente a su interrupción. Actualmente se desconoce si idelalisib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales y por tanto las mujeres que usan anticonceptivos hormonales deben añadir un método de barrera como segundo método anticonceptivo.

### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de idelalisib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Zydelig durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

### Lactancia

Se desconoce si idelalisib y sus metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Zydelig.

### Fertilidad

No se dispone de datos en humanos acerca del efecto de idelalisib sobre la fertilidad. Los estudios en animales sugieren la posibilidad de efectos perjudiciales de idelalisib sobre la fertilidad y el desarrollo fetal (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Zydelig sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en dos ensayos de fase 3 (ensayo 312-0116 y ensayo 312-0119) y seis ensayos de fases 1 y 2. El ensayo 312-0116 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que 110 sujetos con LLC tratada anteriormente recibieron idelalisib + rituximab. Además, 86 sujetos de este estudio a quienes se asignó aleatoriamente a recibir placebo + rituximab recibieron posteriormente idelalisib como medicamento único en un ensayo de extensión (ensayo 312-0117). El ensayo 312-0119 fue un ensayo aleatorizado, abierto y controlado en el que 173 sujetos con LLC tratada anteriormente recibieron idelalisib + ofatumumab. En los ensayos de fases 1 y 2 se evaluó la seguridad de idelalisib en un total de 536 sujetos con neoplasias hematológicas malignas, que incluían a 400 sujetos que recibieron idelalisib (cualquier dosis) como medicamento único y a 136 sujetos que recibieron idelalisib en combinación con un anticuerpo monoclonal anti CD20 (rituximab u ofatumumab).

### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas al medicamento notificadas con idelalisib solo o en combinación con un anticuerpo monoclonal anti- CD20 (rituximab u ofatumumab). Las reacciones adversas se enumeran por sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a

<1/100), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento notificadas en los ensayos clínicos en sujetos con neoplasias hematológicas malignas que recibieron idelalisib y tras la comercialización**

Reacción	Cualquier grado	Grado $\geq 3$
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Infecciones (incluidas la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> y las infecciones por CMV)*	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Neutropenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Linfocitosis**	Muy frecuente	Muy frecuente
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Neumonitis	Frecuente	Frecuente
Neumonía organizada****	Poco frecuente	Poco frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Diarrea/colitis	Muy frecuente	Muy frecuente
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		
Aumento de las transaminasas	Muy frecuente	Muy frecuente
Lesión hepatocelular	Frecuente	Frecuente
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Exantema***	Muy frecuente	Frecuente
Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica****	Rara	Rara
Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)****	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Pirexia	Muy frecuente	Frecuente
<i>Exploraciones complementarias</i>		
Aumento de los triglicéridos	Muy frecuente	Frecuente

\* Engloba infecciones oportunistas e infecciones bacterianas y virales tales como neumonía, bronquitis y sepsis.

\*\* La linfocitosis inducida por idelalisib no debe considerarse progresión de la enfermedad en ausencia de otros hallazgos clínicos (ver sección 5.1).

\*\*\* Incluye los términos preferidos dermatitis exfoliativa generalizada, erupción medicamentosa, exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema pruriginoso, exantema pustular, exantema vesicular, pápula, placa cutánea y exantema exfoliativo.

\*\*\*\* Observado en datos posteriores a la comercialización.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Infecciones (ver sección 4.4)*

Se observaron frecuencias más altas de infecciones en general, incluidas infecciones de grados 3 y 4, en los grupos tratados con idelalisib en comparación con los grupos de control de los estudios clínicos con idelalisib. Las infecciones observadas con mayor frecuencia fueron infecciones del aparato respiratorio y episodios sépticos. En muchos casos no se identificó el patógeno; no obstante, entre los patógenos identificados, se encontraban patógenos tanto convencionales como oportunistas, incluida la NPJ y el CMV. Casi todos los casos de NPJ, incluidos los casos mortales, se produjeron en ausencia de profilaxis para la NPJ. Se han producido casos de NPJ después de suspender el tratamiento con idelalisib.

### *Exantema*

El exantema fue por lo general leve o moderado y ocasionó la interrupción del tratamiento en el 2,1 % de los sujetos. En los ensayos 312-0116/0117 y 312-0119, se produjo exantema (notificado como dermatitis exfoliativa generalizada, erupción medicamentosa, exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema pruriginoso, exantema pustular, exantema vesicular, pápula y placa cutánea) en el 31,1 % de los sujetos que recibieron idelalisib + un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) y en el 8,2 % de los sujetos que recibieron un anticuerpo monoclonal anti-CD20 solamente (rituximab u ofatumumab). De estos, el 5,7 % de los que recibieron idelalisib + un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) y el 1,5 % de los que recibieron un anticuerpo monoclonal anti-CD20 solamente (rituximab u ofatumumab) presentaron exantema de grado 3, y ningún sujeto sufrió una reacción adversa de grado 4. El exantema se resolvió habitualmente con tratamiento (p. ej., esteroides tópicos y/u orales, difenhidramina) e interrupción de la dosis en los casos graves (ver sección 5.3, fototoxicidad).

### *Reacciones cutáneas graves (ver sección 4.4)*

Se han producido casos de SSJ, NET y DRESS cuando idelalisib se administró de forma concomitante con otros medicamentos asociados a estos síndromes (bendamustina, rituximab, alopurinol, amoxicilina y sulfametoxazol/trimetoprim). El SSJ o la NET aparecieron dentro del mes siguiente tras la combinación de medicamentos y se han producido casos con desenlace mortal.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, se deberá vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 4.8). El tratamiento de la sobredosis de Zydelig consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, código ATC: **L01EM01**

#### Mecanismo de acción

Idelalisib inhibe la fosfatidilinositol 3-quinasa p110 $\delta$  (PI3K $\delta$ ), que es hiperactiva en las neoplasias malignas de linfocitos B y fundamental para numerosas vías de señalización que impulsan la proliferación, supervivencia, migración y retención de células malignas en los tejidos linfoides y en la médula ósea. Idelalisib es un inhibidor selectivo de la unión del adenosina-5'-trifosfato (ATP) al dominio catalítico de PI3K $\delta$ , lo que genera una inhibición de la fosforilación del fosfatidilinositol, un segundo mensajero lipídico clave, y la prevención de la fosforilación de Akt (proteína quinasa B).

Idelalisib induce la apoptosis e inhibe la proliferación de las líneas celulares derivadas de los linfocitos B malignos y de las células tumorales primarias. Mediante la inhibición de la señalización a través de los receptores de quimiocinas CXCR4 y CXCR5 inducida por las quimiocinas CXCL12 y CXCL13, respectivamente, idelalisib inhibe la migración y retención de los linfocitos B malignos en el microambiente tumoral, incluidos los tejidos linfoides y la médula ósea.

En ensayos clínicos no se han identificado explicaciones del mecanismo por el que se desarrolla resistencia al tratamiento con idelalisib. No están previstas nuevas investigaciones sobre este tema en los ensayos actuales de neoplasias malignas de los linfocitos B.

### Efectos farmacodinámicos

#### *Electrocardiográficos*

Se evaluó el efecto de idelalisib (150 mg y 400 mg) sobre el intervalo QT/QTc en un ensayo cruzado controlado con placebo y con control positivo (moxifloxacino 400 mg) en 40 sujetos sanos. A una dosis de 2,7 veces la dosis máxima recomendada, idelalisib no prolongó el intervalo QT/QTc (es decir, <10 ms).

#### *Linfocitosis*

Al iniciarse el tratamiento con idelalisib, se ha observado un aumento temporal del recuento de linfocitos (es decir, un aumento  $\geq 50\%$  con respecto a la situación basal y superior al recuento absoluto de linfocitos de 5.000/ $\mu$ l). Esto ocurre en aproximadamente dos tercios de los pacientes con LLC tratados con idelalisib en monoterapia y en un cuarto de los pacientes con LLC tratados con idelalisib en combinación con otros medicamentos. El inicio de la linfocitosis aislada ocurre normalmente durante las primeras 2 semanas de tratamiento con idelalisib y se asocia a menudo con la disminución de la linfadenopatía. Esta linfocitosis observada es un efecto farmacodinámico y no debe considerarse progresión de la enfermedad en ausencia de otros hallazgos clínicos.

### Eficacia clínica en la leucemia linfocítica crónica

#### *Idelalisib en combinación con rituximab*

El ensayo 312-0116 fue un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo de fase 3 en 220 sujetos con LLC tratada anteriormente que precisaban tratamiento pero no se consideraban candidatos adecuados para quimioterapia citotóxica. Los sujetos se asignaron aleatoriamente en proporción 1:1 a recibir 8 ciclos de rituximab (primer ciclo en dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal [SC], ciclos subsiguientes en dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> de SC) en combinación con un placebo por vía oral dos veces al día o con idelalisib en dosis de 150 mg administrados dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos tóxicos inaceptables.

La mediana de la edad era de 71 años (intervalo: 47 a 92) con un 78,2 % de los sujetos mayores de 65 años; el 65,5 % eran varones y el 90,0 % blancos; el 64,1 % se encontraban en estadio III o IV de Rai y el 55,9 % en estadio C de Binet. La mayoría de los sujetos presentaban factores citogenéticos con pronóstico adverso: el 43,2 % tenían una delección cromosómica en 17p y/o una mutación de la proteína tumoral 53 (TP53) y el 83,6 % genes no mutados de la región variable de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IGHV). La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de LLC hasta la aleatorización era de 8,5 años. Los sujetos presentaban una mediana de 8 en la puntuación de la escala de calificación de enfermedad acumulada (*Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS). La mediana del número de terapias previas era de 3,0. Casi todos (95,9 %) los sujetos habían recibido anticuerpo monoclonal anti CD20 con anterioridad. El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Los resultados de eficacia se resumen en las Tablas 3 y 4. En la Figura 1 se presenta la curva de Kaplan-Meier para la SLP.

En comparación con rituximab + placebo, el tratamiento con idelalisib + rituximab ocasionó mejorías estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en el bienestar físico, el bienestar social, el bienestar funcional, así como en las subescalas específicas para la leucemia de los instrumentos de evaluación funcional del tratamiento del cáncer: leucemia (*Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*, FACT-LEU), y mejorías estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la ansiedad, la depresión y las actividades habituales, medidas con el instrumento EuroQoL de cinco parámetros (*EuroQoL Five-Dimensions*, EQ-5D).

**Tabla 3: Resultados de eficacia del ensayo 312-0116**

	<b>Idelalisib + R N = 110</b>	<b>Placebo + R N = 110</b>
<b>SLP</b> Mediana (meses) (IC del 95 %)	19,4 (12,3; NA)	6,5 (4,0; 7,3)
Razón de riesgo (IC del 95 %)	0,15 (0,09; 0,24)	
Valor p	<0,0001	
<b>TRG*</b> n (%) (IC del 95 %)	92 (83,6 %) (75,4; 90,0)	17 (15,5 %) (9,3; 23,6)
Razón de probabilidades (IC del 95 %)	27,76 (13,40; 57,49)	
Valor p	<0,0001	
<b>RGL**</b> n/N (%) (IC del 95 %)	102/106 (96,2 %) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7 %) (2,7; 13,4)
Razón de probabilidades (IC del 95 %)	225,83 (65,56; 777,94)	
Valor p	<0,0001	
<b>SG^</b> Mediana (meses) (IC del 95 %)	NA (NA; NA)	20,8 (14,8; NA)
Razón de riesgo (IC del 95 %)	0,34 (0,19; 0,60)	
Valor p	0,0001	

IC: intervalo de confianza; R: rituximab; n: número de sujetos con respuesta; N: número de sujetos por grupo; NA: no alcanzada. Los análisis de la SLP, tasa de respuesta global (TRG) y tasa de respuesta de los ganglios linfáticos (RGL) se basaron en la evaluación de un comité de revisión independiente (CRI).

\*TRG definida como el porcentaje de sujetos que alcanzaron una respuesta completa (RC) o una respuesta parcial (RP) de acuerdo con los criterios de respuesta de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* de 2013 y de Cheson (2012).

\*\*RGL definida como el porcentaje de sujetos que alcanzaron una reducción  $\geq 50\%$  en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones índice. En este análisis solo se incluyó a los sujetos que tenían evaluaciones tanto en la situación basal como en  $\geq 1$  ocasión valorable posterior a la situación basal.

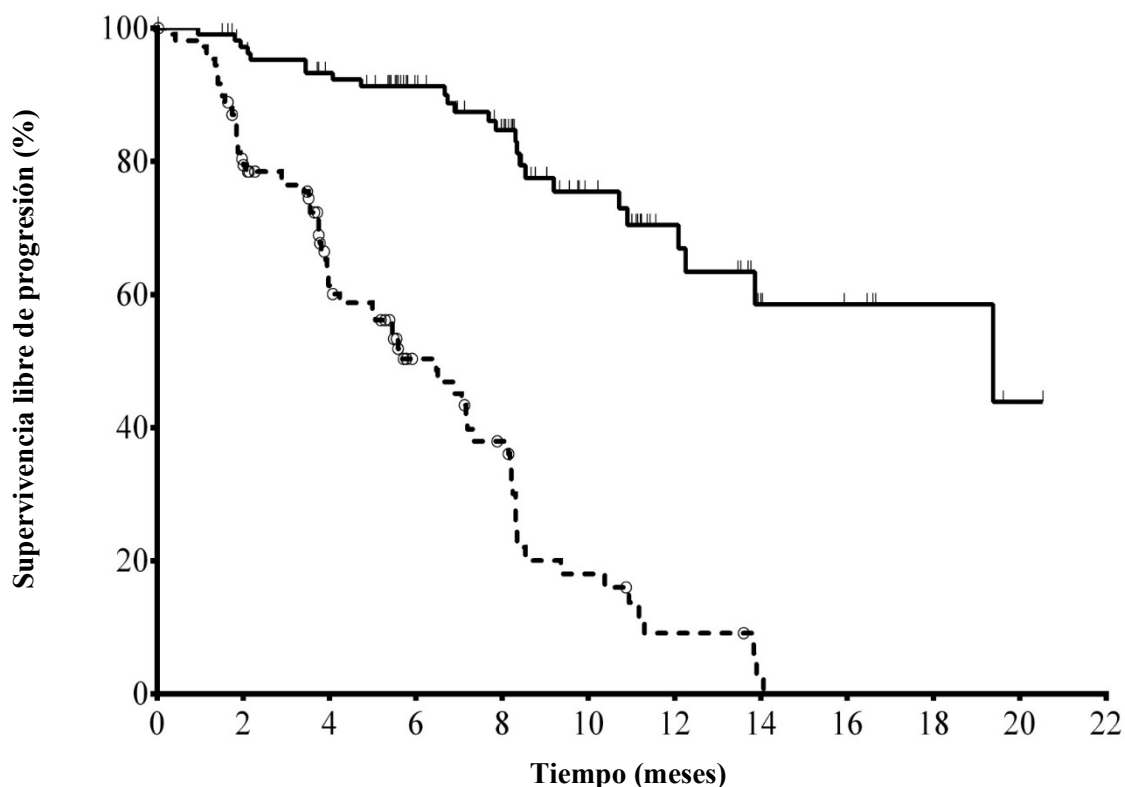
^ El análisis de la supervivencia global (SG) incluye datos de sujetos que recibieron placebo + R en el ensayo 312-0116 y posteriormente recibieron idelalisib en un ensayo de extensión, basado en un análisis por intención de tratar.

**Tabla 4: Resumen de la SLP y de las tasas de respuesta en los subgrupos predefinidos del ensayo 312-0116**

	<b>Idelalisib + R N = 46</b>	<b>Placebo + R N = 49</b>
<b>Deleción en 17p/mutación de TP53</b>		
Mediana de SLP (meses) (IC del 95 %)	NA (12,3; NA)	4,0 (3,7; 5,7)
Razón de riesgo (IC del 95 %)	0,13 (0,07; 0,27)	
TRG (IC del 95 %)	84,8 % (71,1; 93,7)	12,2 % (4,6; 24,8)
<b>IGHV no mutados</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
Mediana de SLP (meses) (IC del 95 %)	19,4 (13,9; NA)	5,6 (4,0; 7,2)
Razón de riesgo (IC del 95 %)	0,14 (0,08; 0,23)	
TRG (IC del 95 %)	82,4 % (73,0; 89,6)	15,1 % (8,5; 24,0)
<b>Edad <math>\geq 65</math> años</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
Mediana de SLP (meses) (IC del 95 %)	19,4 (12,3; NA)	5,7 (4,0; 7,3)
Razón de riesgo (IC del 95 %)	0,14 (0,08; 0,25)	
TRG (IC del 95 %)	84,3 % (75,0; 91,1)	16,9 % (9,5; 26,7)

IC: intervalo de confianza; R: rituximab; N: número de sujetos por grupo; NA: no alcanzada

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la SLP del ensayo 312-0116 (población por intención de tratar)**



Nº en riesgo (acontecimientos)

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)

Línea continua: idelalisib + R (N = 110), línea discontinua: placebo + R (N = 110)

R: rituximab; N: número de sujetos por grupo

El análisis de la SLP se basó en la evaluación de un CRI. Para los sujetos del grupo tratado con placebo + R, el resumen incluye datos hasta la primera dosificación de idelalisib en el ensayo de extensión.

En el ensayo 101-08/99 se reclutó a 64 sujetos con LLC sin tratamiento previo, incluidos 5 sujetos con linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP). Los sujetos recibieron idelalisib en dosis de 150 mg dos veces al día y rituximab en dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> de SC semanalmente durante 8 dosis. La TRG fue del 96,9 %, con 12 RC (18,8 %) y 50 RP (78,1 %), entre ellos 3 RC y 6 RP en sujetos con delección en 17p y/o mutación de *TP53* y 2 RC y 34 RP en sujetos con *IGHV* no mutados. No se ha alcanzado la mediana de la duración de la respuesta (DR).

#### *Idelalisib en combinación con ofatumumab*

El ensayo 312-0119 fue un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico y de grupos paralelos de fase 3 en 261 sujetos con LLC tratada anteriormente que tenían linfadenopatía medible, precisaban tratamiento y experimentaban progresión de la LLC <24 meses desde la finalización del último tratamiento anterior. Los sujetos se asignaron aleatoriamente en proporción 2:1 a recibir idelalisib 150 mg dos veces al día y 12 perfusiones de ofatumumab durante 24 semanas, o 12 perfusiones de ofatumumab solamente durante 24 semanas. La primera perfusión de ofatumumab se administró a una dosis de 300 mg y se continuó a una dosis de, o bien 1.000 mg en el grupo de idelalisib + ofatumumab, o bien a una dosis de 2.000 mg en el grupo de solamente ofatumumab, semanalmente para 7 dosis y después cada 4 semanas para 4 dosis. Se administró idelalisib hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos tóxicos inaceptables.



La mediana de la edad era de 68 años (intervalo: 61 a 74) con un 64,0 % de los sujetos mayores de 65 años; el 71,3 % eran varones y el 84,3 % blancos; el 63,6 % se encontraban en estadio III o IV de Rai y el 58,2 % en estadio C de Binet. La mayoría de los sujetos presentaban factores citogenéticos con pronóstico adverso: el 39,5 % tenían una delección cromosómica en 17p y/o una mutación de la TP53 y el 78,5 % genes no mutados de la *IGHV*. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico era de 7,7 años. Los sujetos presentaban una mediana de 4 en la puntuación de la CIRS. La mediana del número de terapias previas era de 3,0. El criterio principal de valoración fue la SLP. Los resultados de eficacia se resumen en las Tablas 5 y 6. En la Figura 2 se presenta la curva de Kaplan-Meier para la SLP.

**Tabla 5: Resultados de eficacia del ensayo 312-0119**

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

IC: intervalo de confianza; O: ofatumumab; n: número de sujetos con respuesta; N: número de sujetos por grupo; NA: no alcanzada. Los análisis de la SLP, tasa de respuesta global (TRG) y tasa de respuesta de los ganglios linfáticos (RGL) se basaron en la evaluación de un comité de revisión independiente (CRI).

\*TRG definida como el porcentaje de sujetos que alcanzaron una respuesta completa (RC) o una respuesta parcial (RP) y mantuvieron su respuesta durante al menos 8 semanas.

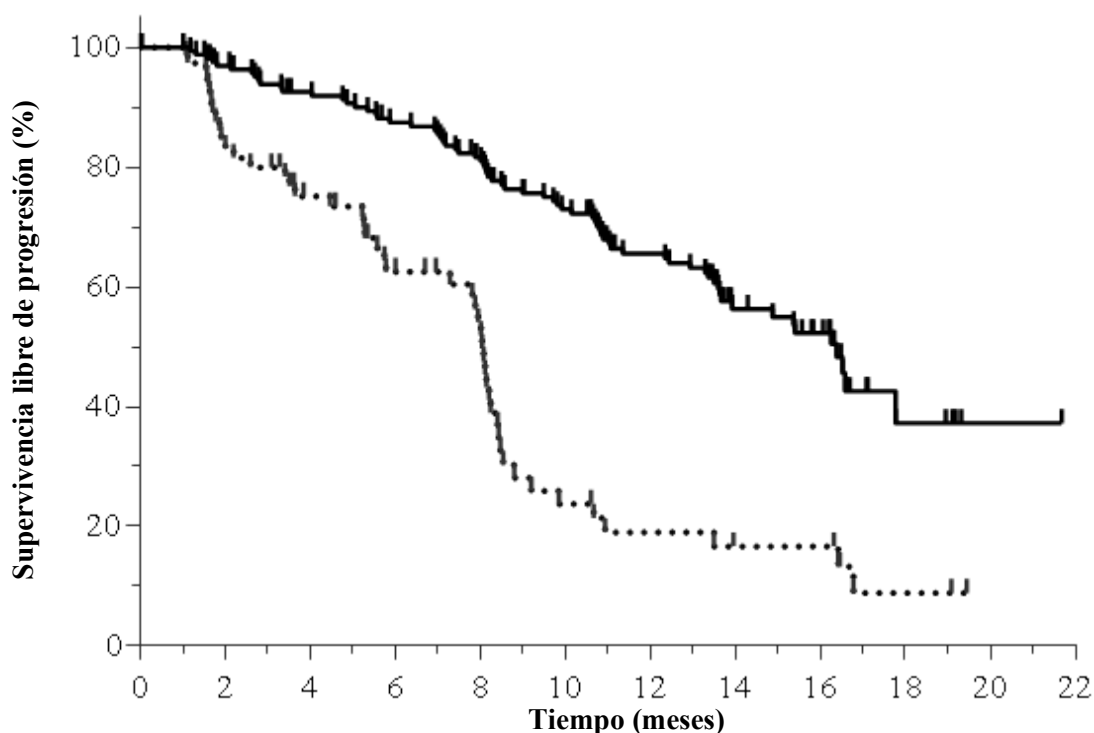
\*\*RGL definida como el porcentaje de sujetos que alcanzaron una reducción  $\geq 50$  % en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones índice. En este análisis solo se incluyó a los sujetos que tenían evaluaciones tanto en la situación basal como en  $\geq 1$  ocasión valorable posterior a la situación basal.

**Tabla 6: Resumen de la SLP y de las tasas de respuesta en los subgrupos predefinidos del ensayo 312-0119**

	<b>Idelalisib + O</b> N = 70	<b>Ofatumumab</b> N = 33
<b>Delección en 17p/mutación de TP53</b>		
Mediana de SLP (meses) (IC del 95 %)	13,7 (11,0; 17,8)	5,8 (4,5; 8,4)
Razón de riesgo (IC del 95 %)	0,32 (0,18; 0,57)	
TRG (IC del 95 %)	72,9 % (60,9; 82,8)	15,2 % (5,1; 31,9)
<b>IGHV no mutados</b>	N = 137	N = 68
Mediana de SLP (meses) (IC del 95 %)	14,9 (12,4; 17,8)	7,3 (5,3; 8,1)
Razón de riesgo (IC del 95 %)	0,25 (0,17; 0,38)	
TRG (IC del 95 %)	74,5 % (66,3; 81,5)	13,2 % (6,2; 23,6)
<b>Edad <math>\geq 65</math> años</b>	N = 107	N = 60
Mediana de SLP (meses) (IC del 95 %)	16,4 (13,4; 17,8)	8,0 (5,6; 8,4)
Razón de riesgo (IC del 95 %)	0,30 (0,19; 0,47)	
TRG (IC del 95 %)	72,0 % (62,5; 80,2)	18,3 % (9,5; 30,4)

IC: intervalo de confianza; O: ofatumumab; N: número de sujetos por grupo.

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la SLP del ensayo 312-0119 (población por intención de tratar)**



Nº en riesgo (acontecimientos)

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)

Línea continua: idelalisib + O (N = 174), línea discontinua: ofatumumab (N = 87)

O: ofatumumab; N: número de sujetos por grupo

### Eficacia clínica en el linfoma folicular

La seguridad y eficacia de idelalisib se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico de un solo grupo (ensayo 101-09) realizado en 125 sujetos con linfoma no-Hodgkin de linfocitos B indolente (LNHi, que incluye: LF, n = 72; LLCp, n = 28; linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström [LLP/MW], n = 10; y linfoma de zona marginal [LZM], n = 15). Todos los sujetos eran resistentes al tratamiento con rituximab y 124 de 125 sujetos eran resistentes al tratamiento con al menos un agente alquilante. Ciento doce (89,6 %) sujetos habían sido resistentes a su última pauta terapéutica antes de la entrada en el ensayo.

De los 125 sujetos reclutados, 80 (64 %) eran varones, la mediana de la edad era de 64 años (intervalo: 33 a 87) y 110 (89 %) eran blancos. Los sujetos recibieron 150 mg de idelalisib por vía oral dos veces al día hasta que presentaron datos indicativos de progresión de la enfermedad o de la aparición de efectos tóxicos inaceptables.

El criterio principal de valoración fue la TRG, definida como el porcentaje de sujetos que alcanzaron una RC o una RP (de acuerdo con los criterios de respuesta revisados para el linfoma maligno [Cheson]) y, para los sujetos con macroglobulinemia de Waldenström, una respuesta menor (RM) (de acuerdo con la evaluación de la respuesta para la macroglobulinemia de Waldenström [Owen]). La DR fue un criterio de valoración secundario y se definió como el tiempo transcurrido desde la primera respuesta documentada (RC, RP o RM) hasta la primera documentación de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7.

**Tabla 7: Resumen de la eficacia en el estudio 101-09**

Característica	Cohorte global LNHi (N = 125) n (%)	Subgrupo LF (N = 72) n (%)
TRG* IC del 95 %	72 (57,6 %) 48,4 – 66,4	40 (55,6 %) 43,4 – 67,3
Categoría de la respuesta*† RC RP	13 (10,4 %) 58 (46,4 %)	12 (16,7 %) 28 (38,9 %)
Mediana de la DR (meses) (IC del 95 %)	12,5 (7,4; 22,4)	11,8 (6,2; 26,9)
Mediana de la SLP (meses) (IC del 95 %)	11,1 (8,3; 14,0)	11,0 (8,0; 14,0)
Mediana de la SG (meses) (IC del 95 %)	48,6 (33,9; 71,7)	61,2 (38,1; NA)

IC: intervalo de confianza; n: número de sujetos con respuesta

NA: no alcanzada

\* Respuesta según la valoración de un comité de revisión independiente (CRI), donde TRG = respuesta completa (RC) + respuesta parcial (RP) + respuesta menor (RM) en sujetos con MW.

† En la cohorte global LNHi, 1 sujeto (0,6 %) con MW presentaba la mejor respuesta global de RM.

La mediana de la DR para todos los sujetos fue de 12,5 meses (12,5 meses para los sujetos con LLC, y 11,8 meses para los sujetos con LF, 20,4 meses para los sujetos con LLP/MW y 18,4 meses para los sujetos con LZM). Entre los 122 sujetos con ganglios linfáticos medibles tanto en la situación basal como posteriormente, 71 (58,2 %) alcanzaron una reducción  $\geq 50$  % con respecto a la situación basal en la suma de los productos de los diámetros (SPD) de las lesiones índice. De los 53 sujetos que no respondieron, 41 (32,8 %) presentaban enfermedad estable, 10 (8,0 %) presentaban progresión de la enfermedad y 2 (1,6 %) no eran evaluables. La mediana de la SG, incluyendo el seguimiento a largo plazo de los 125 sujetos, fue de 48,6 meses. La mediana de la SG, incluyendo el seguimiento a largo plazo de todos los sujetos con LF, fue de 61,2 meses.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con idelalisib en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de las neoplasias de linfocitos B maduros (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras la administración oral de una dosis única de idelalisib, se observaron concentraciones plasmáticas máximas 2 a 4 horas después de la administración con alimentos y tras 0,5 a 1,5 horas después en condiciones de ayuno.

Tras la administración de 150 mg de idelalisib dos veces al día, la media (intervalo) de la  $C_{max}$  y del AUC en estado estacionario fue de 1.953 (272; 3.905) ng/ml y 10.439 (2.349; 29.315) ng•h/ml para idelalisib y de 4.039 (669; 10.897) ng/ml y 39.744 (6.002; 119.770) ng•h/ml para GS-563117, respectivamente. Las exposiciones ( $C_{max}$  y AUC) a idelalisib son aproximadamente proporcionales a la dosis entre 50 mg y 100 mg y menores que la proporcional a la dosis por encima de 100 mg.

### *Efectos de los alimentos*

En comparación con las condiciones de ayuno, la administración de una formulación inicial de idelalisib en cápsulas con una comida de alto contenido graso no produjo cambios en la  $C_{max}$ , pero generó un aumento del 36 % en la AUC<sub>inf</sub> media. Idelalisib se puede administrar sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

### Distribución

Idelalisib se une en un 93 % a 94 % a las proteínas plasmáticas humanas en las concentraciones observadas clínicamente. La relación media de las concentraciones sanguíneas/plasmáticas fue de aproximadamente 0,5. El volumen de distribución aparente de idelalisib (media) fue de unos 96 l.

### Biotransformación

Idelalisib se metaboliza principalmente a través de una aldehído oxidasa y, en menor grado, de CYP3A y UGT1A4. Su principal y único metabolito circulante, GS-563117, es inactivo frente a PI3Kδ.

### Eliminación

La semivida de eliminación terminal de idelalisib fue de 8,2 (intervalo: 1,9; 37,2) horas y el aclaramiento aparente de idelalisib fue de 14,9 (intervalo: 5,1; 63,8) l/h tras la administración oral de 150 mg de idelalisib dos veces al día. Tras una dosis única por vía oral de 150 mg de idelalisib marcado con [<sup>14</sup>C], se excretó aproximadamente un 78 % y un 15 % con las heces y la orina, respectivamente. Idelalisib sin modificar constituyó el 23 % de la radiactividad total recuperada en la orina durante 48 horas y el 12 % de la radiactividad total recuperada en las heces durante 144 horas.

### Datos de interacción *in vitro*

Los datos *in vitro* indicaron que idelalisib no es un inhibidor de las enzimas metabolizadoras CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A o UGT1A1 ni de los transportadores OAT1, OAT3 u OCT2.

GS-563117 no es un inhibidor de las enzimas metabolizadoras CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o UGT1A1 ni de los transportadores P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 u OCT2.

### Poblaciones especiales

#### *Sexo y raza*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que el sexo y la raza no ejercen un efecto clínicamente relevante sobre las exposiciones a idelalisib o a GS-563117.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que la edad no ejerce un efecto clínicamente relevante sobre las exposiciones a idelalisib o a GS-563117, incluidos los sujetos de edad avanzada (65 años o más) en comparación con los sujetos más jóvenes.

#### *Insuficiencia renal*

Se realizó un ensayo de la farmacocinética y la seguridad de idelalisib en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal grave (CrCl estimado 15 a 29 ml/min). Tras una dosis única de 150 mg, no se observaron cambios clínicamente relevantes en las exposiciones a idelalisib o a GS-563117 en los sujetos con insuficiencia renal grave en comparación con los sujetos sanos.

#### *Insuficiencia hepática*

Se realizó un ensayo de la farmacocinética y la seguridad de idelalisib en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) o grave (clase C de Child-Pugh). Tras una dosis única de 150 mg, el AUC de idelalisib (total, es decir, unido y no unido) fue aproximadamente un 60 % mayor en la insuficiencia hepática moderada o grave en comparación con controles emparejados. El AUC de idelalisib (no unido), tras considerar las diferencias en la unión a proteínas, fue aproximadamente un 80 % (1,8 veces) mayor en la insuficiencia moderada y aproximadamente un 152 % (2,5 veces) mayor en la insuficiencia grave en comparación con controles emparejados.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la farmacocinética de idelalisib en los pacientes pediátricos (ver sección 4.2).

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

#### Toxicidad a dosis repetidas

Idelalisib indujo una disminución del número de linfocitos en el bazo, el timo, los ganglios linfáticos y el tejido linfoide asociado al tubo digestivo. En general, las áreas dependientes de los linfocitos B se vieron más afectadas que las dependientes de los linfocitos T. En ratas, idelalisib tiene el potencial de inhibir las respuestas de anticuerpos dependientes de los linfocitos T. No obstante, idelalisib no inhibió la respuesta normal del huésped a *Staphylococcus aureus* y no exacerbó el efecto mielosupresor de la ciclofosfamida. No se considera que idelalisib tenga una actividad inmunosupresora amplia.

Idelalisib indujo alteraciones inflamatorias tanto en ratas como en perros. En estudios de hasta 4 semanas en ratas y perros, se observó necrosis hepática a 7 y 5 veces, respectivamente, la exposición en humanos basada en el AUC. Las elevaciones de las transaminasas séricas se correlacionaban con necrosis hepáticas en perros, pero no se observaron en las ratas. No se observó insuficiencia hepática ni elevaciones crónicas de las transaminasas en ratas ni en perros en estudios de 13 semanas de duración o más.

#### Genotoxicidad

Idelalisib no indujo mutaciones en el ensayo de mutagénesis microbiana (Ames), no fue clastogénico en el ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* con linfocitos de sangre periférica humana y no fue genotóxico en el estudio de micronúcleos de rata *in vivo*.

#### Carcinogenicidad

Se evaluó el potencial carcinogénico de idelalisib en un estudio de 26 semanas en ratones transgénicos RasH2 y en un estudio de 2 años en ratas. Idelalisib no fue carcinogénico a exposiciones hasta 1,4/7,9 veces mayores (macho/hembra) en ratones comparado con la exposición en pacientes con neoplasias hematológicas a quienes se administró la dosis recomendada de 150 mg dos veces al día. Se observó un aumento relacionado con la dosis en las células tumorales en los islotes pancreáticos con baja incidencia en ratas macho a exposiciones hasta 0,4 veces mayores comparadas con la exposición en seres humanos a la dosis recomendada; no se observó un hallazgo similar en ratas hembra con un margen de exposición 0,62 veces mayor.

#### Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

En un estudio de desarrollo embrionario en ratas, se observó un aumento de la pérdida post-implantación, malformaciones (ausencia de vértebras caudales y, en algunos casos, también de vértebras sacras), cambios esqueléticos y menores pesos corporales fetales. Se observaron malformaciones a exposiciones a partir de 12 veces la exposición en humanos basadas en el AUC. No se investigaron los efectos sobre el desarrollo embrionario en una segunda especie.

Se observó degeneración de los túbulos seminíferos testiculares en estudios a dosis repetidas de 2 a 13 semanas en perros y ratas, pero no en estudios de 26 semanas de duración o más. En un estudio de fertilidad masculina en ratas, se observaron reducciones en el peso de los epidídimos y de los testículos, pero no se observaron efectos adversos sobre los parámetros de apareamiento y fertilidad ni degeneración o pérdida de la espermatogénesis. La fertilidad femenina no se vio afectada en las ratas.

#### Fototoxicidad

La evaluación del potencial de fototoxicidad en la línea celular de fibroblastos embrionarios murinos BALB/c 3T3 no fue concluyente para idelalisib debido a citotoxicidad en el ensayo *in vitro*. El principal metabolito, GS-563117, puede potenciar la fototoxicidad cuando las células se exponen simultáneamente a luz UVA. Existe un riesgo potencial de que idelalisib, a través de su principal metabolito, GS-563117, pueda provocar fotosensibilidad en los pacientes tratados.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina  
Hidroxipropilcelulosa (E463)  
Croscarmelosa sódica  
Glicolato de almidón sódico  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento pelicular

Alcohol polivinílico (E1203)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco (E553B)  
Amarillo anaranjado FCF (E110)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

5 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), tapado con un cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños, que contiene 60 comprimidos recubiertos con película y un relleno de poliéster.

Cada caja contiene 1 frasco.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/938/001

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 18/septiembre/2014

Fecha de la última renovación: 30/abril/2019

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

09/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.