IDELIB

IDELALISIB 100 mg y 150 mg

Comprimidos Recubiertos

Vía oral

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de IDELIB 100 mg contiene:

Idelalisib	100.0 mg
Celulosa microcristalina	29.50 mg
Croscarmelosa sódico	1.40 mg
Hidroxipropilcelulosa	7.00 mg
Almidón Glicolato de Sódico	0.70 mg
Estearato de Magnesio	1.40 mg
Alcohol polivinílico*	1.68 mg
Dióxido de titanio*	1.05 mg
Polietilenglicol*	0.85 mg
Talco*	0.62 mg

*Componente del recubrimiento

Cada comprimido de IDELIB 150 mg contiene:

Idelalisib	150.0 mg
Celulosa microcristalina	44.30 mg
Croscarmelosa sódico	2.10 mg
Hidroxipropilcelulosa	10.50 mg
Almidón Glicolato de Sódico	1.05 mg
Estearato de Magnesio	2.10 mg
Alcohol polivinílico*	2.52 mg
Dióxido de titanio*	1.58 mg
Polietilenglicol*	1.27 mg
Talco*	0.93 mg

*Componente del recubrimiento

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inmunomodulante.
Código ATC: L01XX047.

INDICACIONES

Idelalisib está indicado en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) bajo las siguientes condiciones:

• pacientes que hayan recibidos al menos un tratamiento anterior, o bien

• como tratamiento de primera línea en presencia de deleción en 17p o mutación de TP53 en pacientes que no son adecuados para recibir ningún otro tratamiento.

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas:

Idelalisib inhibe la fosfatidilinositol 3-quinasa p110δ (PI3Kδ), 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 PI3Kδ, 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.

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 ≥ 50% con respecto a la situación basal y superior al recuento absoluto de linfocitos de 5.000/µl). 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 estudio clínico 1 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^2 de superficie corporal [SC], ciclos subsiguientes en dosis de 500 mg/m^2 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 deleción 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 1 y 2.

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 EuroCdV de cinco parámetros (EuroQoL Five-Dimensions, EQ-5D).

Tabla 1: Resultados de eficacia del estudio clínico 1

	Idelalisib + R **N = 110**	**Placebo + R** **N = 110**
SLP 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	
TRG* 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	
RGL** 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	
SG^ 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	0.001	

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 ≥ 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 ≥ 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 estudio clínico 1 y posteriormente recibieron idelalisib en un ensayo de extensión, basado en un análisis por intención de tratar.

Tabla 2: Resumen de la SLP y de las tasas de respuesta en los subgrupos predefinidos del estudio clínico 1

	Idelalisib + R	**Placebo + R**
Deleción en 17p/mutación de TP53 Mediana de SLP (meses) (IC del 95%)	**N = 46** NA (12,3; NA)	**N= 49** 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)
IGHV no mutados Mediana de SLP (meses) (IC del 95%)	N=91 19,4 (13,9; NA)	N=93 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)
Edad ≥ 65 años Mediana de SLP (meses) (IC del 95%)	N=89 19,4 (12,3; NA)	N=83 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.

En el estudio clínico 2 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^2 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 deleción 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 estudio clínico 3 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 deleción 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 3 y 4.

Tabla 3: Resultados de eficacia del estudio clínico 3

	Idelalisib + O **N = 174**	**Ofatumumab** **N = 87**
SLP 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	
TRG* 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	
RGL** 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	
SG 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 ≥ 50 % en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de las lesionesíndice. En este análisis solo se incluyó a los sujetos que tenían evaluaciones tanto en la situación basal como en ≥ 1 ocasión valorable posterior a la situación basal.

Tabla 4: Resumen de la SLP y de las tasas de respuesta en los subgrupos predefinidos del estudio clínico 3

	Idelalisib + O	**Ofatumumab**
Deleción en 17p/mutación de TP53 Mediana de SLP (meses) (IC del 95%)	**N = 70** 13,7 (11,0; 17,8)	**N= 33** 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)
IGHV no mutados Mediana de SLP (meses) (IC del 95%)	**N=137** 14,9 (12,4; 17,8)	**N=68** 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)
Edad ≥ 65 años Mediana de SLP (meses) (IC del 95%)	**N=107** 16,4 (13,4; 17,8)	**N=60** 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; R: rituximab; N: número de sujetos por grupo; NA: no alcanzada

Eficacia clínica en el linfoma folicular

La seguridad y eficacia de idelalisib se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico de un solo grupo (estudio clínico 4) 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 5.

Tabla 5: Resumen de la respuesta en los sujetos con LF tratados con idelalisib (evaluación por parte de un CRI)

Característica	**Sujetos del ensayo (n%)**
TRG (linfoma folicular)* IC del 95% TRG (todos los sujetos)* IC del 95%	39 (54,2) 42,0 - 66,0 71 (56,8) 47,6 - 65,6
Categoría de la respuesta (linfoma folicular)* RC RP	 6 (8,3) 33 (45,8)

IC: intervalo de confianza; n: número de sujetos con respuesta * Respuesta según la valoración de un comité de revisión independiente (CRI), donde TRG = respuesta completa (RC) + respuesta parcial (RP).

La mediana de la DR para todos los sujetos fue de 12,5 meses (12,5 meses para los sujetos con LLCP, y no alcanzada para los sujetos con LF, LLP/MW y LZM). Entre los 122 sujetos con ganglios linfáticos medibles tanto en la situación basal como posteriormente, 67 (54,9%) alcanzaron una reducción ≥ 50% con respecto a la situación basal en la suma de los productos de los diámetros (SPD) de las lesiones índice. De los sujetos que no respondieron, 10 (8,0%) presentaban progresión de la enfermedad como mejor respuesta y 2 (1,6%) no eran evaluables. La mediana de la SG, incluyendo el seguimiento a largo plazo de los 125 sujetos, fue de 20,3 meses.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con idelalisib en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de las neoplasias de linfocitos B maduros (ver Posología y Modo de administración para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades Farmacocinéticas:

Absorción:

Tras la administración oral de una dosis única de Idelalisib, las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen a las 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 (metabolito de Idelalisib), respectivamente. Las exposiciones ($C_{máx}$ 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 $C_{máx}$, pero generó un aumento del 36% en la AUC_{inf} 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. La relación media de las concentraciones sanguíneas/plasmáticas es aproximadamente 0,5. El volumen de distribución aparente de Idelalisib (media) es de 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 PI3 δ.

Eliminación:

La semivida de eliminación terminal de Idelalisib es de 8,2 horas (intervalo: 1,9; 37,2) 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 [^{14}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 más 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 Posología y Modo de administración).

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 embriofetal 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 embriofetal 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con Idelalisib solo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de agentes anticancerígenos.

Posología

La dosis recomendada de Idelalisib es de 150 mg dos veces al día, administrados por vía oral. Se debe continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, o la aparición de efectos tóxicos inaceptables.

Omisión de dosis

Si un paciente olvida la toma de una dosis de Idelalisib, y el tiempo transcurrido respecto de la hora de toma habitual no supera las 6 horas máximo, el paciente debe tomar la dosis olvidada lo antes posible y continuar luego 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

En caso de elevación de grado tipo 3 ó 4 de las transaminasas (alanina aminotransferasa [ALT]/aspartato aminotransferasa [AST] > 5 veces el límite superior normal [LSN]). Una vez que los valores hayan vuelto al grado 1 o menor (ALT/AST ≤ 3 veces el LSN), se puede reanudar el tratamiento con una dosis de 100 mg dos veces al día.

Si el problema no recurre, se puede volver a retomar la dosis de 150 mg dos veces al día, según criterio médico. (Ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).

Si el problema recurre, se debe discontinuar el tratamiento con Idelalisib hasta que los valores retornen al grado 1 o inferior, después de lo cual se puede considerar el reinicio del tratamiento con una dosis de 100 mg dos veces al día, según criterio médico.

Diarrea/colitis

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de diarrea grado 3 ó 4. Una vez que la diarrea/colitis haya retornado al grado 1 o inferior, se puede retomar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día. Si la diarrea/colitis no recurre, la dosis se puede volver a incrementar a 150 mg dos veces al día, según criterio médico. (Ver Reacciones Adversas).

Neumonitis

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de sospecha de neumonitis. Una vez resuelta la neumonitis, se puede considerar la reanudación del tratamiento con una dosis de 100 mg dos veces al día. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con Idelalisib en caso de neumonitis sintomática moderada o grave, o neumonía organizada. (Ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).

Exantema

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de exantema de grado 3 ó 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 nuevamente a 150 mg dos veces al día, según criterio médico. (Ver Reacciones Adversas).

Neutropenia

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en pacientes cuyo recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea menor a 500/mm^3. Se debe analizar el RAN al menos semanalmente hasta que el mismo sea ≥ 500/mm^3, entonces se podrá retomar el tratamiento a una dosis de 100 mg dos veces al día. (Ver Advertencias y Precauciones).

RAN 1000 a <1500/mm^3	**RAN 500 a < 1000/mm^3**	**RAN < 500/mm^3**
Mantener el tratamiento con Idelalisib	Mantener el tratamiento con Idelalisib. Realizar el RAN al menos semanalmente.	Interrumpir el tratamiento con Idelalisib. Realizar el RAN al menos semanalmente hasta que sea ≥ 500/mm^3. Luego se puede retomar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día.

Poblaciones especiales de pacientes

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Idelalisib en niños menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar de forma específica la dosis en los pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años). (Ver Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. (Ver Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se requiere modificar la dosis al iniciar el tratamiento con Idelalisib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, pero se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas. (Ver Advertencias y Precauciones y Propiedades farmacocinéticas).

No se tienen datos suficientes para realizar recomendaciones posológicas para pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se recomienda precaución al suministrar Idelalisib a estos pacientes, y aumentar el monitoreo de las Reacciones Adversas. (Ver Advertencias y Precauciones y Propiedades farmacocinéticas).

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos se toman por vía oral. Se debe instruir a los pacientes a tomar el

410 mm x 320 mm

comprimido entero, sin morder ni machacar, acompañado o no de alimentos. (Ver Propiedades farmacocinéticas).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier de los excipientes listados en la fórmula cuali-cuantitativa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Infecciones Graves

No se debe iniciar el tratamiento con Idelalisib en pacientes con alguna 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 aconseja administrar profilaxis contra la NPJ a todos los pacientes durante 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 Reacciones Adversas).

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 hastaque 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

Se han observado casos de neutropenia grado 3 ó 4, incluida neutropenia febril, durante el tratamiento con Idelalisib. Se deben realizar recuentos hematológicos, al menos cada dos semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento con Idelalisib, y al menos semanalmente en aquellos pacientes con RAN inferior a 1000/mm^3. (Ver Posología y modo de administración).

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 Posología y Modo de administración). 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 idelalisib debe interrumpirse en caso de elevación de ALT/AST de grados 3 ó 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 ó superior, se deben controlar semanalmente la ALT, la AST y la bilirrubina total de los pacientes hasta que los valores retornen